

Aus der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Klinik
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Scheunemann)

Beitrag zur Diagnose und Therapie des Granuloma Gangraenescens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Dr. Michael Wessels
aus Sannerz Schlüchtern

1981

Mainz 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Klinik
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Scheunemann)

Beitrag zur Diagnose und Therapie des Granuloma Gangraenescens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Dr. Michael Wessels
aus Sannerz Schlüchtern

Mainz 1980

Beitrag zur Diagnose und Therapie
des
Granuloms Ganglioesens



DEKAN: PROF.DR. H. LEITHOFF
1. GUTACHTER: PROF.DR.DR. R. SCHMIDSEDER
2. GUTACHTER: PROF.DR. J. KUTZNER

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 11.3.81

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Ätiologie	2
III. Klinik	8
IV. Diagnose	12
V. Therapie	19
VI. Krankengut	21
1. Fallbericht	21
2. Fallbericht	35
3. Fallbericht	52
VII. Diskussion	60
VIII. Zusammenfassung	74
IX. Literaturübersicht	76
X. Lebenslauf	92

I. Einleitung

Das Granuloma gangraenescens zählt zu den im Mund-,Kiefer-,Gesichtsbereich seltenen Erkrankungen. Es wurde erstmals von P.McBride 1897 im englischen, 1929 von E.J.Kraus im deutschen Schrifttum beschrieben.

Es handelt sich um einen keine Gewebsgrenzen respektierenden, im Gaumen-,Nasen-,Nasennebenhöhlen-,Wangen-,Orbitabereich anzu-treffenden destruierenden Erkrankungsprozeß,der in 3 Phasen verläuft. Er ist charakterisiert durch flächenhaftes Wachstum, fötid-gangränös-nekrotisierendes Einschmelzen, weist granulomatöse, infektiöse, maligne Zeichen auf. Meist führt er unter dem Bilde von Kachexie oder Sepsis unter monströsem Aussehen der Patienten zum Tode.

Das klinische Bild ist charakteristisch, jedoch ist per exclusionem eine Abgrenzung gegenüber lokalen Entzündungen, Tumoren vorzunehmen. Insbesondere ist das Vorliegen einer Wegenerschen Granulomatose auszuschließen.

Heilungen des Granuloma gangraenescens werden in der Literatur selten berichtet, so daß ein allgemein gültiges Therapiekonzept aus den mitgeteilten Berichten, meist Einzelfallbeschreibungen, nicht abgeleitet werden kann. Der Krankheitsverlauf erlaubt keinen eindeutigen Rückschluß auf Ätiologie, Pathogenese; die Prognose ist unsicher; eine nosologische Einordnung nicht möglich.

An der Klinik für Mund-,Kiefer-,Gesichtschirurgie der Universität Mainz wurden in den Jahren 1972,1973,1978 je ein Fall von Granuloma gangraenescens beobachtet.Sie sollen als kasuistischer Beitrag zu diesem Krankheitsbild mitgeteilt werden.

II. Ätiologie

Die Ätiopathogenese des Granuloma gangraenescens ist ungeklärt. Dies findet in der Literatur seinen Ausdruck, indem das Krankheitsbild unter den verschiedensten Nomenklaturen meist in der oto-rhino-laryngologischen, dermatologischen, seltener in der zahnärztlichen-kieferchirurgischen Literatur veröffentlicht ist, obwohl, wie Ah Moo (1967) betont, meist eine enorale und extraorale Beteiligung im Krankheitsprozeß zu beobachten ist.

Der von E.J.Kraus (1929) im deutschen Schrifttum eingeführte Name 'Granuloma gangraenescens' ist nicht allgemein gebräuchlich, so wird auch vom 'malignen Granulom' (Becker et al., 1957), 'gangränescierender Entzündung der Nase und des Oberkiefers' (Joisten, 1937) gesprochen. Das gleiche gilt im anglo-amerikanischen Schrifttum, wo Stewart (1933) den Namen 'lethal midline granuloma of the facial tissues' prägte. Aus dem klinischen Bild entlehnte Krankheitsbezeichnungen wie 'mutilating granuloma of the nose and face' (Wood, 1931), 'non-healing granuloma of the nose' (Walton, 1959), 'malignant granuloma of the nose' (Woods, 1925), 'rapid destruction of nose and face' (McBride, 1897) sind anzutreffen. In anderen Sprachräumen wird z.B. vom 'gangrene de la face' (Tischnenko et al., 1936), 'granulome malin' (Moulonguet, Letellier, 1952), 'osteomyelitis necroticans faciei' (Rasmussen, 1945), 'phagedenic ulcer of the nasal area' (Siirala, 1946) gesprochen.

Fünf Theorien zur Ätiopathogenese des Granuloma gangraenescens werden in der Literatur diskutiert:

1. das Granuloma gangraenescens als infektiös-nekrotisierender Prozeß ,

2. das Granuloma gangraenescens als tumoröser Prozeß,
3. das Granuloma gangraenescens als Ausdruck eines allergischen Geschehens,
4. das Granuloma gangraenescens als auto-immune Erkrankung,
5. das Granuloma gangraenescens als eigenständiges Krankheitsbild zwischen obigen Ursachen.

ad 1) Die zumeist durchgeführten Erregeranzüchtungen erbrachten unabhängig vom Stadium der Erkrankung die unterschiedlichsten Ergebnisse, wobei gram-positive (Pfister, 1951; Sneddon, 1963), seltener gram-negative Mischflora (Siirala, 1946) verifiziert wurde. Ein spezifischer Erreger oder aber eine wiederkehrende Erregersymbiose (Joisten, 1937; Moritz, 1939; Hoover, 1941; Lierle, 1942) lagen nicht vor. Eine Infektion mit unbekannter Erregersymbiose, ähnlich der Fusospirillose, glauben Andrä, Majewsky (1970) ätiologisch annehmen zu können. Fragliche fungoide Genese wurde von Brandt (1954) in einem Einzelfall beobachtet. Virusätiologie ist unsicher (Schütz, 1938; Fleck, 1958), selbst Tierversuche, serologische Identifizierungsversuche blieben ohne eindeutiges Resultat. Antikörpertiter, Blutbilder zeigen keinen Hinweis auf regelmäßig gegebene, infektionsspezifische Veränderungen. Jedoch läßt das klinische Erscheinungsbild, das zunächst mäßige, später in Schüben verlaufende Fieber, die erhöhte BKS den inflammatorischen Prozeß vermuten (Rasmussen, 1945). Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist das Bild weniger charakteristisch entzündlich, obwohl ein Exitus letalis an entzündlichen Komplikationen, Sepsis oft berichtet wird (Berendes, 1934; Schütz, 1938; Hargrove et al., 1946, 1949; Paterson, 1956; Altenburger, Pfeiffer, 1962; Andrä, Majewsky, 1970).

Insbesondere spricht die weitgehende Unwirksamkeit der in der Therapie verordneten Antibiotika gegen eine entzündliche Genese (Ardouin, 1964). Daß es sich nicht um einen akut entzündlichen Prozeß, vielmehr um eine chronische Entzündung mit granulomatöser Komponente handeln soll, betont McCart (1950).

ad 2) Die Beobachtung tumoröser Eigenschaften wie destruierendes Wachstum, schrankenlose lokale Ausbreitung ohne Einhaltung von Gewebsgrenzen führte zur Beurteilung des Krankheitsbildes als Neoplasma. So wird im finalen Stadium oft, wie bei den Malignomen, Kachexie, Anämie, Arrosionsblutung (Stewart, 1933; Kanas, 1936; Schütz, 1938; Hesse, 1941; Lierle, 1942; Levitt, 1955; Friedmann, 1955, 1964; Becker et al., 1957) gesehen.

Krankheitsverläufe mit Entwicklung lymphoretikulärer Sarkome werden manchmal klinisch oder autopsisch nachgewiesen, wobei jedoch die Histologie zunächst unspezifisch, entzündlich granulomatösen Charakter aufweist (Bonne, 1937; Pirroda, Guenzi, 1950; Altenburger, Pfeiffer, 1962). Somit müßte ein primär unreifer, undifferenzierter, atypischer neoplastischer Prozeß vorliegen (Kanas, 1936). Einen eventuellen Hinweis auf malignen Charakter der Erkrankung zeigt das Ansprechen der Radiatio in hohen Dosen (Stewart, 1933; Walton, 1960). Metastatische Absiedlungen in Lymphknoten oder innere Organe gehören jedoch nicht zum Erscheinungsbild des eigentlichen Granuloma gangraenescens.

Alexander (1954), Ellis (1954) sehen daher in diesem klinischen Verlauf keinen zwingenden Grund, einen tumorösen Prozeß anzunehmen. Das Vorliegen eines primär oder sekundär malignen Prozesses in Verbindung mit maskierender Entzündung wird von Knapp (1949), Eigler (1951), Faria et al. (1957), Burston (1959)

diskutiert. Friedmann (1964) glaubt an eine prä-sarkomatöse Veränderung, so wie prä-canceröse Veränderungen bekannt sind.

ad 3) Die Verantwortlichkeit allergisch-hyperergischer Vorgänge in der Genese des Granuloma gangraenescens wird bei nicht möglichem Nachweis mikrobieller, fungoider, viraler, parasitärer Ursache angeführt. Hierbei soll allergisches Geschehen, eine veränderte Abwehrleistung des Organismus in der mittleren Gesichtsregion, eine Rolle spielen (Williams, 1950; Howells, 1955; Walton, 1960). Bakterientoxine oder aber bakterielle Antigene sollen diese Reaktion hervorrufen (Hultberg et al., 1957; Lapp, 1958). Der Begriff eines entzündlichen Tumors wird benutzt (Hunger, 1956; Mehnert, 1960). Die oft über einen längeren Zeitraum anamnestisch bestehenden uncharakteristischen Vorsymptome der Erkrankung im Sinne von rezidivierenden Sinusitiden sollen den Organismus oder die mittlere Gesichtsregion sensibilisieren (McCallum, 1954). Als Beweis für eine allergische Ursache der Erkrankung wird auch die Wirksamkeit der Cortisontherapie angeführt (Moore et al., 1951; Williams, Hochfilzer, 1950).

ad 4) Friedmann (1964) diskutiert das Granuloma gangraenescens als Ausdruck eventuell unbekannter systemischer Erkrankung, wobei auto-immune Antikörper im Sinne einer Hashimoto-Thyreoiditis oder eines systematisierten Lupus erythromatodes zugrunde liegen sollen. So komme auch eine Enzymunstimmigkeit, die durch äußere Faktoren wie ultra-violettes Licht hervorgerufen werde, ursächlich in Frage. Einen Enzymdefekt glauben auch Leden, Schiff (1964), Leden (1965) verantwortlich machen zu können und führen die Wirksamkeit von MTX, 5-Fluor-Uracyl im therapeu-

tischen Bemühen an. Die Wirksamkeit dieser immun-suppressiven Therapie nehmen Scott, Finch (1972) zur Grundlage ihrer ätiologischen Betrachtungen. An eine auto-immune Erkrankung glaubt auch Toma (1968), wobei nach Warnatz (1972) zelluläre oder humorale Immundefekte eine Rolle spielen sollen.

ad 5) In den oben angeführten Thesen zur Ätiologie des Granuloma gangraenescens wird der Versuch unternommen, aus dem klinischen Bild, der morphologischen Erscheinung Schlüsse auf die Pathogenese zu ziehen. Klinisch ähnliche Krankheitsverläufe sollen auch gleicher Ursache sein, was jedoch, wie Godman, Churg (1954) betonen, abzulehnen ist. Selbst erhöhte Schmutzexposition (Sturm, 1933/34) kann ursächlich kaum verantwortlich sein, da dieselbe anamnestisch nur selten gefunden wird. Somit bleibt die Ätiologie des Granuloma gangraenescens weiterhin unklar (Kraus, 1929; Heinermann, 1938; Hesse, 1941; Hargrove et al., 1946; Knapp, 1949; Woodburn, Harris, 1951; Levan, 1953; Zitka, 1953; Lane, Dodd, 1955; Spear, Walker, 1956; Schulz, Reuther, Schuster, 1974; Werner, 1974).

Die Diskussion hinsichtlich der nosologischen Stellung dieser Erkrankung bewegt sich zwischen eigenständigem Krankheitsbild (Rasmussen, 1945; Williams, 1950; Becker et al., 1957; Burston, 1959), lokalisierter Form der Wegenerschen Granulomatose (Blatt et al., 1959; Mohr, Emminger, 1971; Scott, Finch, 1972), Kollagenose (Ricci, 1957; Arslan, 1958; Mills, 1964), Retikuloze (Vogel, 1952; Gertler et al., 1956) und unbekanntem sarkomatösem Tumor (Bergquist, Koch, 1949; Altenburger, Pfeiffer, 1962). Eine Beziehung zur Periarteriitis nodosa (Milner, 1955; Neuss, 1955; Leden, Schiff, 1964; McDonald et al., 1965), sowie zum rheumatischen Formen-

kreis (Kanas,1936; Neuss,1956; Paterson,1956) soll bestehen. Vergleiche zur Mycosis fungoides (Bonne,Lodder,1929), Noma (McBride,1897) werden bei klinisch ähnlichem Verlauf gezogen. Burston (1959) glaubt im Granuloma gangraenescens einen Überbegriff für unklare Krankheitsbilder mit Ulceration und Destruktion im Mund-, Nasenraum zu sehen. Eine Sonderstellung der Erkrankung zwischen Infektion, Neoplasma, allergischem Geschehen halten Altenburger,Pfeiffer (1962) und Andrä,Majewsky (1970) für denkbar.

III. Klinik

Das Granuloma gangraenescens wird als eine in der naso-palato-facialen Mittelgesichtsregion lokalisierte, gangränös-nekrotisierend granulomatöse Erkrankung mit infauster Prognose beschrieben. Weichgewebe, ossäre, cartilaginäre Strukturen sind in die Erkrankung einbezogen (Stewart, 1933; Hesse, 1941; Bergquist, Koch, 1949; Glass, 1955; Spear, Walker, 1956; Altenburger, Pfeiffer, 1962; Toma 1968; Andrä, Majewsky, 1970; Trebbin, 1971).

Nach Stewart (1933) lassen sich im Krankheitsverlauf 3 Phasen beobachten, die er als 'prodromal phase', 'active stage' und 'terminal phase' beschreibt. "Indolent course, more active, death" benennt Ah Moo (1967) den Ablauf. Den Phasen sind keine konstant anzutreffenden Krankheitssymptome, keine genauen zeitlichen Begrenzungen zuzuordnen. Dies gilt besonders für die prodromale Phase, welche nach erstgenanntem Autor bis zu 4 Jahren bestehen kann, meist jedoch ein Jahr beträgt. Die Erkrankten klagen in dieser Zeit über unspezifische nasale, orale, faciale Beschwerden, die je nach Lokalisation wechseln. Die von seiten der Nase vorgebrachten Symptome können sein: rezidivierende nasale Obstruktion; intranasale Krustenbildung; zunehmende Anosmie; fötider Nasengeruch; wiederholtes Nasenbluten; Nasenschmerzen; wäßrige, sanguinöse, manchmal eitrige Sekretion; Geschwüre im Bereich des Naseneinganges oder im Bereich des unteren Septumanteils, der unteren Muscheln; häufige Nasennebenhöhlenentzündungen; Granulombildung in der Nase.

Im oralen Bereich beziehen sich die Klagen nur auf den Oberkiefer und den Gaumen, es treten folgende Beschwerden auf: rezidivierende dolente, indolente Gaumengeschwüre; lokalisierte Zahnfleischentzündungen; spontane Gaumenperforation; Gaumen-

schwellung; uncharakteristische Gaumenschmerzen/Zahnschmerzen; plötzlicher Zahnausfall.

Das Mittelgesicht taucht im Beschwerdebild mit rezidivierenden Weichteilschwellungen im Bereich der Wange, der Nase und der Lider, mit Ödemen im Augenwinkelbereich auf, wo plötzlich auch Fisteln auftreten können. Andauernde Kopfschmerzen, sowie Proso-
palgie werden angegeben. Selten ist eine circumscrip-
te bläuliche Gesichtsrötung.

Unklares rezidivierendes Fieber; steter Gewichtsverlust, zunehmend schlechter AZ charakterisieren oft den Patienten in der Prodromalzeit.

Insgesamt sind alle Symptome unspezifisch und uncharakteristisch und erlauben aus ihrer Symptomatik keine Diagnosestellung. Sie führen zu den unterschiedlichsten therapeutischen Bemühungen.

Mit Intensitätszunahme einzelner zuvor angeführter Beschwerden wird die aktive Krankheitsphase erreicht. Somit ergibt sich zu Beginn dieses 'active disease' eine faciale, nasale, orale Lokalisationsmöglichkeit der Erkrankung, die dann weiter progrediiert. Nach Stewart (1933) ist zu obigem Zeitpunkt oftmals eine vollkommene nasale Obstruktion, das Einsetzen purulenter oder sanguino-purulenter nasaler Sekretion zu beobachten. Ein penetranter, süßlich-fötider Geruch umgibt den Patienten. Konstant werden jetzt granulomatöse Ulcerationen entweder im Bereich des Septum nasi der unteren Muschel, am Nasenboden, im Naseneingang oder aber am harten Gaumen, im bucco-gingivalen Oberkiefervestibulum angetroffen. Diese sind örtlichen Behandlungsmaßnahmen gegenüber therapieresistent. Die Ulcera werden meist von gelblich-braunen festhaftenden Belägen, faulig stinkenden Krusten

bedeckt, nach deren Ablösen der leicht blutende granulomatöse Geschwürsgrund hervortritt. Im weiteren kommt es je nach Lokalisation des Ulcus zur weitgehend schmerzlosen Ausbreitung vom Gaumen zur inneren Nase zu den Nasennebenhöhlen, oder der umgekehrte Weg wird beobachtet. Dies geschieht unter eitriger fötider Sequestration der benachbarten unterliegenden Strukturen. So betont Ah Moo (1967), daß die Erkrankung, ob primär in der Nase oder am Gaumen lokalisiert, stets beide Gesichtsschädelanteile im weiteren Verlauf mitergreift.

Später schreitet die gangränös nekrotisierende, granulomatöse Destruktion zu den äußeren Gesichtsteilen fort, wobei zunächst die betroffene Region anschwillt, bläuliche Rötung zeigt, induriert. Dann schmelzen die unterliegenden und bedeckenden Gewebsanteile unter gangränösem Zerfall und Sequestrierung hinweg. Auffallend soll das vollkommene Fehlen einer Krankheitsresistenz sein (Stewart, 1933).

Ganz im Gegensatz zum lokalen Aspekt der Erkrankung wird das Geschehen von nur mäßigem, den AZ kaum beeinträchtigendem Fieber begleitet. Geringe Leukocytose oder aber Leukopenie mit normaler Zellverteilung im Differentialblutbild wird beobachtet.

Das Krankheitsgeschehen nimmt mit weiterer Ausbreitung lokaler Zerstörung, zeitlicher Dauer ernsteren Charakter an, führt in die 'terminal phase'. Zusammen mit der 'active stage' soll diese nach Stewart (1933) 12 bis 18 Monate andauern. Es treten jetzt zu den fötiden Sequestrationen zusätzliche Blutungen aus dem Geschwürsbereich immer häufiger und ernster auf, so daß selbst Unterbindungen der Carotis externa erforderlich werden (Stewart, 1933; Sturm, 1934; Ricci, 1957). Das allgemeine Befinden

des Patienten zeigt zunehmende Verschlechterung. Die Temperaturen steigen irregulär, starke Schmerzen können auftreten, durch öftere Arrosionsblutungen wird eine zunehmende, kaum beeinflussbare Anämie offensichtlich. E.J.Kraus (1929) charakterisiert das Krankheitsbild auf seinem Höhepunkt als 'diffus wuchernde Neubildung mit flächenhaftem Fortschreiten, fehlender Neigung zum Tiefenwachstum, fehlender Verkäsung, dagegen Neigung zum gangränösen Zerfall. Es verschone die regionären Lymphknoten, zeige malignen, progredienten, jeder Therapie trotzensen Charakter.'

Lokal ist in dieser terminalen Phase das Äußere des Patienten monströs. Die Lider sind geschwollen, die Weichgewebe von Nase, meist auch Oberlippe, oft vom gesamten Oberkiefer sind zerstört. Der Patient ist verstümmelt.

In diesem Zustand tritt nun oftmals der Tod infolge infektiöser Komplikationen mit Septikämie (Altenburger, Pfeiffer, 1962), Leptomeningitis, Hirnabszeß, intracranieller Thrombophlebitis, eitrige abszedierende Bronchopneumonie ein (Kanas, 1936; Schütz, 1938; Hargrove et al., 1949; Zitka, 1953; Paterson, 1956; Andrä, Majewsky, 1970). Weitere letale Komplikationen sind nicht selten unstillbare akute Blutungen oder rezidivierende therapieresistente Sugillationen (Lewy, 1938; Hesse, 1941; Lierle, 1942; Becker et al., 1957). Ausgeprägte Kachexie infolge des langen Krankheitsverlaufes, bedingt durch Inanition, stellt eine weitere Todesursache dar.

IV. Diagnose

Die Diagnose Granuloma gangraenescens ist vornehmlich klinisch unter Exclusion anderer ähnlich verlaufender Erkrankungen zu stellen (Schütz,1938; Ellis,1955; Leden,1965; Peine, 1970). Sie stellt ein seltenes Ereignis dar und ist aus den uncharakteristischen Symptomen der prodromalen Phase, aus dem Krankheitsverlauf der frühen aktiven Phase kaum zu stellen, da, wie Neuss (1960) betont, eine Streubreite der klinisch angetroffenen Veränderungen, der pathohistologischen Befunde besteht. Endgültige Diagnosestellung ist erst aus der Synopsis von klinischem Bild, röntgenologischen, bakteriellen, laborchemischen Befunden, nach pathohistologischer Begutachtung, aus dem Krankheitsverlauf möglich (Altenburger,Pfeiffer,1962). Hierbei sollen die typische, lokal beschränkte, gangränös-fötide Destruktion, neben granulomatösen Veränderungen, eine uncharakteristische Histologie, eine unspezifische bakterielle Mischflora vorliegen. Der Krankheitsverlauf sollte typischerweise in 3 Phasen verlaufen (Stewart, 1933), therapeutisch schwer beeinflussbar sein. Nach Breckenridge et al.(1954) ist das relative Wohlbefinden bei dieser schweren Erkrankung, eine mangelnde effektive Resistenz auffallend. Regionale Lymphknotenbeteiligung gehört nicht zum Krankheitsbild (Kanas,1936; Hesse,1941). Paterson (1956) glaubt, eine sichere Diagnosestellung meist erst in einer späteren Krankheitsphase vornehmen zu können.

Der pathohistologische Befund der Erkrankung darf definierten granulomatösen oder aber malignen Prozessen nicht zugeordnet werden können (Woodburn,Harris,1951), obwohl der klinische Verlauf, wie Kraus (1929), Becker et al.,(1957) betonen, malignen Charakter aufweist. So sind in der Literatur folgende histolo-

gischen Befunde mitgeteilt: nekrotisierendes, unspezifisches granulomatöses Gewebe ohne Hinweis auf spezifische Ätiologie mit Knochensequestern, bestehend aus amorpher Nekrose mit Infiltration von Entzündungszellen wie Lymphocyten, Leukocyten, Plasmazellen, Makrophagen, Riesenzellen ohne bestimmte Anordnung (Woodburn,Harris,1951; Alexander,1959). Diese Unspezifität betonen auch Burston (1959) und Mehnert (1960). Leden(1965) glaubt eine Häufung von Plasmazellen als Ausdruck einer Hypersensitivität des Gewebes zu beobachten. Breckenridge et al. (1954) beschreiben Koagulationsnekrosen, wobei eine Granulombildung inkonstant sei.Unspezifisch entzündliches Granulationsgewebe finden Altenburger,Pfeiffer (1962). Andere Autoren betonen den chronischen Charakter der granulomatösen Entzündung ohne deren Details aufzuzeigen, finden zusätzlich Epitheloidzellen (Andrä,Majewsky,1970). Das Vorliegen von Nekrosen im untersuchten Gewebsmaterial betonen Bergquist,Koch (1949). Die Gefäße sind inkonstant beteiligt (Schmalix,1943), zeigen nach Drury et al.(1951) fibrinoide Nekrose, perivaskuläre entzündliche Infiltration. Die Gefäßmitbeteiligung soll nach Churg, Strauss (1951) ein malignes Zeichen darstellen. Unterschiede im histologischen Bild ergeben sich nach Mills (1964) auch aus dem Krankheitsstadium, indem eine unterschiedliche Beteiligung von Zellen, sowie die Mitbeteiligung von Knorpeln und Knochen angetroffen wird (Friedmann,1964). Eine lamelläre Schichtung der Veränderungen sehen Walton (1960), Woodburn, Harris (1951) und geben nacheinander eine Zone der Koagulationsnekrose, Zone der zellulären Infiltration, zellulären Granulation an. Im Randbereich finden sie submucöse Infiltrate, Epithelhyperplasie.

Bakterien seien meist mehr oberflächlich anzutreffen. Kraus (1929), Derischanoff (1932), Lane, Dodd (1955) finden eine ca. 3-5mm dicke oberflächliche granulomatöse Zone mit starker Neigung zu gangränösem Zerfall.

Auf die manchmal gegebenen Schwierigkeiten der pathohistologischen Unterscheidung von Granulom und Lympho/Reticulosarkom weisen McArthur (1925) Woods (1925), Hesse (1941), Dahm, Meyer zum Gottesberge (1950), Friedmann (1955), Neuss (1960) hin. So glauben sich auch Derischanoff (1932), Eigler (1951) bei diesem Gewebsbild an Sarkom erinnert, obwohl kein Tiefenwachstum erkennbar sei. Hunger (1956) fordert bei Kenntnis dieser Schwierigkeiten die Probeexcisionsentnahme aus verschiedenen Erkrankungsbereichen, Moritz (1939) in verschiedenen Krankheitsstadien. Histologische "Übergangsbilder" zwischen Granulom und Sarkom im weiteren Krankheitsverlauf heben Kraus (1929), Werner (1974) hervor. Spear, Walker (1956) glauben das Granuloma gangraenescens histologisch zum Morbus Hodgkin im Vorliegen kleiner Gefäßthromben, Fehlen der Eosinophilen unterscheiden zu können. Weiterhin sei das diffuse Infiltrat ohne Gefäßbeteiligung, die Gefäßnekrose ohne Entzündungsreaktion different zur Periarteriitis nodosa. Die fehlende Lymphknotenbeteiligung zeige den Unterschied zu vielen Tumoren. Es lägen keine primären bakteriellen Entzündungserreger vor, nur sekundäre Einwanderer, was den Unterschied zu den Entzündungen ausmache. Das Granuloma gangraenescens weise im Unterschied zum Morbus Wegener keine blanden Gefäßnekrosen auf.

Der röntgenologische Befund korreliert meist mit dem angetroffenen Stadium der Erkrankung, dem klinischen Bild, zeigt

keine Spezifität. Je nach Lokalisation des Prozesses werden äußerlich Weichteilschwellungen gesehen, Nebenhöhlenverschattungen angetroffen (Alexander, 1954; Blatt et al., 1959; Altenburger, Pfeiffer, 1962), Osteolysen des Gaumens, des Oberkiefers werden dargestellt. Knorpeldestruktion im Bereich des Nasenskelettes, des Septum nasale, Verlust der Conchae nasales können nachgewiesen werden. Sie sind durch Tomographien, Laminographien zu verifizieren (Ah Moo, 1967). Nach Breckenridge et al. (1954), Geist, Mullen (1953) zeigt sich der Prozeß röntgenologisch als ein knochenzerstörender Tumor mit allen Zeichen der Malignität, jedoch können auch Zeichen von Osteomyelitis angetroffen werden.

Angeblich typische röntgenologische Veränderungen des Granuloma gangraenescens beschreibt Arslan (1958) bei Arteriographie der Arteria maxillaris, indem er 'mousetail'-artige Verengungen im Erkrankungsbereich sieht. Er glaubt damit eine Gefäßbeteiligung beweisen zu können.

Lungenaufnahmen, i.v.-Pyelogramme sind zur röntgenologischen Abgrenzung der Erkrankung gegenüber der Wegenerschen Granulomatose durchzuführen. Sie sollen Tumoren, Metastasierung, spezifische andere Erkrankungen ausschließen (Blatt et al., 1959; Ah Moo, 1967).

Laborchemische Untersuchungen dienen im wesentlichen dazu, das Granuloma gangraenescens von anderen eventuell maskierten Leiden abzugrenzen. Jedoch sind konstant anzutreffende klinisch chemische Befundkonstellationsveränderungen nicht zu verzeichnen, auch nicht in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium (Altenburger, Pfeiffer, 1962). Meist ist die BSG mäßig bis deutlich erhöht (Mills, 1958), Werte von 140/436 (Kanas, 1936) werden ange-

troffen. Blutungsbedingte Anämien finden sich häufig, sind Ausdruck der rezidivierenden Hämorrhagien (Heinermann,1938; Schütz, 1938; Hoover,1941). Von Leukopenie, Leukocytose wird berichtet (Stewart,1933; Joisten,1937; Schütz,1938),wobei eine Leukopenie mit Linksverschiebung spezifisch für malignes Granulom sein soll. Eosinophilie gebe eher einen Hinweis auf Periarteriitis nodosa (Churg,Strauss,1951). Bei pathologisch nierenspezifischen Befunden ist an Morbus Wegener zu denken (Hoover,1941; Byrd et al., 1969) Negative Luesserologie fordert Zitka (1953), die Sternalpunktion soll unauffällig sein (Alexander,1954). Mills (1964) findet elektrophoretisch eine Erhöhung der γ -Globuline, der γ_2 -Fraktion, jedoch kann nach Kortling (1970) auch ein γ -Globulinmangel vorliegen. Das Vorhandensein eventueller Immundefekte, cellulär oder humoral, soll geprüft werden (Warnatz,1972; Schulz,Reuther,Schuster,1974). Infektionen mit ähnlichem Krankheitsverlauf sind durch serologischen Ausschluß mittels entsprechender Titerbestimmungen abzuklären, gleichfalls auch autoimmune Erkrankungen, wobei vor allem LE Zellen, antinukleäre Faktoren nicht anzutreffen sein sollen (Heinermann,1938;Hoover, 1941; Hargrove et al.,1949; Friedmann,1964).

Die mitgeteilten bakteriologischen Befunde beim Granulom gangraenescens differieren sehr,so wird gram-positive wie gram-negative Besiedlung der Ulcerationen angetroffen. Streptokokken finden Hesse (1941), Mills (1958), Ah Moo (1967). Staphylokokken werden von Hesse (1941), Alexander (1954) angezüchtet. Proteusinfektion sieht Siirala (1946). Kombinationen der letztgenannten Bakterien untereinander oder mit anderen gram-positiven,gram-negativen Bakterien teilt Ah Moo (1967) mit. Das bunte Bild der

Mischinfektion betonen Andrä, Majewsky (1970), Altenburger, Pfeiffer (1962). Schütz (1938) weist auf das Vorliegen einer sekundären Besiedlung der Ulceration hin.

Differentialdiagnose:

Da das Granuloma gangraenescens letztendlich als klinische Diagnose festgestellt wird, sind differentialdiagnostisch andere Erkrankungen der Mittelgesichtsregion ähnlichen Charakters klinisch, röntgenologisch, laborchemisch, pathohistologisch mit entsprechenden Untersuchungen per exclusionem auszuschließen.

Hierher gehören:

infektiöse Erkrankungen: Lues, Brucellosen, Tbc, Histoplasmose, Rhinopharyngitis mutilans, Lymphogranuloma inguinale, Framboesie, Lepra, Leishmaniosis, Hospitalbrand, Plaut-Vincent-Angina, Milzbrand, Listeriose, Noma, Erysipel, Aktinomykose, Sporotrychose, Moniliäsis, Blastomykose;

allgemeine Erkrankungen: Agranulocytose, Periarteriitis nodosa, Histiocytosis-x, Diabetes mellitus, Morbus Boeck, Wegenersche Granulomatose, Kollagenosen, allergische Erkrankungen, trophische Geschwüre, Pemphigus;

autoimmune Erkrankungen: Lupus erythematoses, Mycosis fungoides;

tumoröse Erkrankungen: Leukämie, Plasmocytom, Rhinosklerom, Rhetikulosarkom, Lymphosarkom, Carcinom.

(Arrowsmith, 1921; Schlittler, 1929; Hall, 1934; Voss, 1934;

Berendes, 1936; Eigler, Koch, 1938; Kindler, 1939; Wegener, 1939;

Lindsay et al., 1944; Weinberg, 1946; Franke, Sprenger, 1948;

Johnsson, 1948; Olesen, Myschetzky, 1949; Pieczewski, 1950; Raw-

son, 1950; Thielemann, Pieczewski, 1950; Drury et al., 1951;

Ormerod, Friedmann, 1951; Fienberg, 1953; Hagens et al., 1953;

Stratton et al.,1953; Fahey et al.,1954; Godman,Churg, 1954;
Steigleder,Elschner,1954; Brehm,1955; Neuss,1955; Burston,1959;
Sneddon,1963; Byrd et al.,1969; Bach,Rager,1971; Trebbin,1971;
Scott,Finch,1972; Hustin et al.,1972; El-Zind,1973; Collins et
al.,1974; Hardt,1974).

V. Therapie

Im therapeutischen Bemühen zum Zeitpunkt des manifesten Granuloma gangraenescens sind, abhängig von den therapeutischen Möglichkeiten der jeweiligen Ära, verschiedene Ansätze zu verzeichnen. Diese lassen sich als lokal oder systemisch antiinfektiös, antiphlogistisch; allgemein roborierend; immunsuppressiv; operativ und radiativ bezeichnen. Sie werden am klinischen Bild orientiert, wobei die im Vordergrund stehenden klinischen Erscheinungen granulomatöse, gangraenescierende, nekrotisierende Entzündung und schrankenloses destruierendes Wachstum entweder in Kombination oder Monotherapie angegangen werden.

So suchte man in der vorantibiotischen Ära den Erstsymptomen oftmals durch Caldwell-Luc'sche Operation, Septum-Teilresektion Herr zu werden. Dies brachte jedoch meist nur vorübergehende Erfolge, endete vielmehr öfter in einer akuten Exacerbation, einer Beschleunigung des tödlichen Krankheitsverlaufes (Eigler, 1951). Auch in späteren Erkrankungsphasen durchgeführte radi-kale Operationen brachten kaum Stillstand der Erkrankung (Lierle, 1942; Dahm, Meyer zum Gottesberge, 1950; Schwab, 1950). Lokale oder systemische antibiotische-antiphlogistische Behandlung führt zur Reinigung der Geschwürsflächen (Ardouin, 1964), kann zeitweise die begleitende Wundflora beherrschen, zeigt insgesamt jedoch keinen Einfluß auf die weitere Progression. Steroide allein oder in Verbindung mit dem ACTH verabreicht (Hagens et al., 1953) erbringen in der Behandlung bessere Ergebnisse in Einzelfällen, indem längere Remissionen (Williams, Hochfilzer, 1950; Alexander, 1954; Becker et al., 1957; Hultberg et al., 1957;

Szabo,1965; Andrä,Majewsky,1970) bei Dauermedikation, manchmal Stillstand der Erkrankung beobachtet wird (Pfister,1951).

Radiumspickung (Stewart,1933; Bergquist,Koch,1949), Radiatio führen in der Therapie des Granuloma gangraenescens zu unterschiedlichem Erfolg. Von Heilungen, Remissionen durch diese Maßnahmen, aber auch vom nicht Ansprechen der Therapie wird berichtet. Unterschiedliche Röntgendosen werden zu verschiedenen Krankheitsphasen verabreicht, so daß kaum eine ausschließliche Anwendung empfohlen wird (Hall,1934; Heineremann,1938; Hesse,1941; Isbell,1943; Schmalix,1943; Dahm,Meyer zum Gottesberge,1950; Ellis,1955; Glass,1955; Howell,1955; Levitt,1955; Hunger,1956; Becker et al.,1957; Hultberg et al.,1957; Fleck,1958; Altenburger,Pfeiffer,1962; Friedmann,1964; Ah Moo,1967; Andrä,Majewsky, 1970). Gertler et al.(1956) berichten, daß selbst Rezidive auf erneute Bestrahlung angesprochen hätten.

Allgemein roborierende Maßnahmen wie die Gabe von Vitamin C (Heineremann,1938), Transfusionen (Lewy,1938), Globulinen (Mehner,1960) führen zu zeitweise subjektiv besserem Empfinden der Patienten.

Die immunsuppressive Therapie (Nahum,Leden,1963; McDonald et al., 1965; Andrä,Majewsky,1970) zeigt nur in Einzelfällen vorübergehendes Ansprechen, wobei die Nebenwirkungen zu beachten sind (Leden,Schiff,1964).

Symphatektomie im erkrankten Gesichtsbereich empfiehlt Arslan (1958).

Ein allgemein gültiges Therapiekonzept kann nicht gegeben werden, so daß Glass (1955) glaubt, daß heute gewisse Heilungschancen beim früh diagnostizierten Krebs bestehe, jedoch Patienten mit Granuloma gangraenescens selbst bei frühzeitiger Diagnose meist dem Tode geweiht seien.

VI. Krankengut

In der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Klinik der Universität Mainz wurde in den Jahren 1972, 1973 jeweils ein Patient mit Granuloma gangraenescens behandelt. Im Jahre 1978 wird ein weiterer Patient mit gleicher Erkrankung, der in der hiesigen II. Medizinischen Klinik stationär therapiert wird, mitbetreut. Der klinische Verlauf dieser Erkrankungsfälle, die therapeutischen Maßnahmen sollen skizziert werden.

Erster Patient: Herr K.S., geb. am 11.12.1941, Krankenblatt Nr. 584/72 der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Klinik Mainz. Der 30jährige Tankwart wird von seinem Hauszahnarzt am 25.7.1972 wegen therapieresistentem Gaumenulcus palatinal Zahn 15, 16 bei juvenilem Diabetes mellitus in die hiesige Klinik überwiesen.

Anamnestisch bemerkt er ungefähr 6 Wochen vor der stationären Aufnahme ein ca. linsengroßes, zunächst schmerzloses Ulcus der rechtsseitigen Gaumenschleimhaut regio Zahn 16. Dieses wird vom Hauszahnarzt als Druckstelle der Oberkieferteilprothese angesehen. Trotz mehrwöchiger Behandlung kommt es zu einer Größenzunahme des Ulcus in Richtung auf den Zahn 15. Die Zähne 15, 16 werden daraufhin in der fünften Woche extrahiert, was jedoch keinen Einfluß auf die weitere Progrediens des Ulcus zeigt. Daraufhin Einweisung zur stationären Behandlung.

Der Diabetes mellitus ist seit 1959 bekannt. Die Blutzucker-tagesprofile unter der Medikation von 40 I.E. Depotinsulin morgens, 12 I.E. abends sind stark schwankend, hypoglykämische Zustände treten auf. Er habe in letzter Zeit deutlich an Gewicht abgenommen.

Aufnahmebefund am 25.7.1972: 60 kg schwerer, 1,68 m großer, schlanker, leptosomer Patient in altersentsprechendem Allgemein- und Ernährungszustand, kaum beeinträchtigtem Kräftezustand. Der Patient ist zeitlich, örtlich, personell orientiert, psychisch unauffällig.

Die klinische Untersuchung zeigt Integument, viscerale Organe, insbesondere Lymphknotenstatus unauffällig. Kein Hinweis auf diabetische Neuropathie, Angiopathie. RR 136/80 mmHg, Puls 104/min., Temperatur 37,6° Celsius.

Extraoral sind keine pathologischen Befunde zu erheben, die regionären Lymphknoten zeigen keine Veränderungen.

Intraoral finden sich die leeren Alveolaren der Zähne 15,16 nekrotisch, mit schmierig gelblich-bräunlich abwischbaren Belägen bedeckt. In Verbindung zu diesen liegt palatinal ein ca. pfenniggroßes scharf begrenztes, mäßig schmerzhaftes, mit erhabenem, entzündlich gerötetem Randwall, glasiger Oberfläche versehenes Ulcus. Die umgebenden Schleimhäute sind bis auf die gerötete, wenig indurierte Vestibulumschleimhaut unauffällig. Starker süßlicher Fötor ex ore.



Abb.1: Intraoraler Befund zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Im Orthopantomogramm ist ein deutlicher, über das altersentsprechende Maß hinausgehender horizontaler, vertikaler Knochenabbau im gesamten Zahnsystem zu erkennen. Röntgenologisch findet sich in der Nasennebenhöhlenprojektion rechtsseitig eine ausgeprägte basale Kieferhöhlenverschattung.

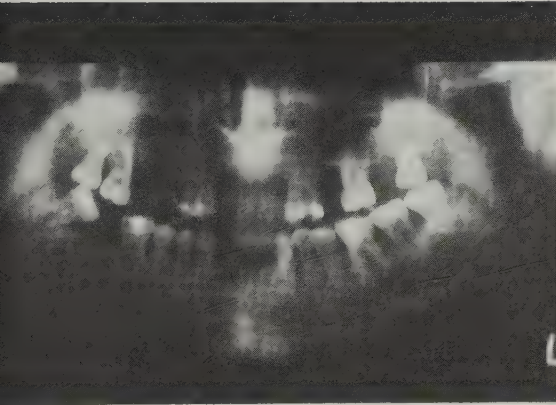


Abb.2 u.3: Röntgenbefund zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Nach stationärer Aufnahme des Patienten wird zunächst eine Probeexcision aus dem Ulcus palatinal Zahn 15,16 entnommen. Die pathohistologische Untersuchung findet an der Oberfläche granulocytenhaltige Auflagerungen, im Bindegewebe reichlich granulocytäre Infiltration, zwischen den Skelettmuskelfasern und im Fettgewebe Abscedierung. Weiter werden phlegmonöse Infiltrate festgestellt. Eine chronisch fortdauernde phlegmonöse Weichteilgewebsentzündung ohne Anhalt für Spezifität und Malignität wird angenommen.

Gleichzeitig wird eine antibiotische Therapie mit Clindamycin (Sobelin^R) in der Dosierung 1200 mg/die eingeleitet, da eine entzündlich bedingte Wundheilungsstörung bei diabetischer Stoffwechsellage angenommen wird. Weiter wird konsiliarisch internistisch die Einstellung des Diabetes mellitus diätetisch, medikamentös durchgeführt. Dies erweist sich unter strengen laborchemischen Kontrollen insgesamt als sehr schwierig, da starke Blutzuckerschwankungen, selbst comatöse Zustände auftreten. Die weiteren blutchemischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sind einschließlich der Luesserologie bis auf eine pathologische Erhöhung der BSG mit 17/49mm unauffällig. Weiterhin erbringen ein durchgeführtes EKG, ein Röntgen-Thorax, eine Urinkultur, ein i.v.-Urogramm keine pathologischen Befunde.

Die hochdosierte antibiotische Therapie in Verbindung mit lokalen H₂O₂-Rivanolspülungen, die ZNO-Nelkenöl-Anaesthesin Verbände haben auf die weitere Ausbreitung des bestehenden Ulcus und die entzündliche Umgebungsreaktion keinen Einfluß. Es tritt ab dem 21.8. eine Schwellung der rechtsseitigen Wangenregion bis nach infraorbital hin auf. Der Patient hat Schmerzen. Unter der Annahme einer Sinusitis maxillaris acuta wird zu diesem Zeitpunkt eine scharfe Kieferhöhlenspülung von nasal durchgeführt, wobei jedoch kein Pus gewonnen werden kann. Ein Wundabstrich ergibt die Besiedlung des Ulcus mit Streptokokkus faecalis, Klebsiella enterobacter, Proteus morganii. Sensibilität besteht gegenüber Phenoximethylpenicillin, welches ab diesem Zeitpunkt verabreicht wird. Der ulcerierende Prozeß schreitet jedoch weiter nach distal, nach palatinal.

Am 24.8. kann der Zahn 17 mit umgebendem nekrotischem Knochen

mit der Pinzette entfernt werden. Es besteht nun eine erbsgroße Mund-Antrum Verbindung, die ab diesem Zeitpunkt mit Rivanol von intraoral her gespült wird. Die zunächst mäßigen Schmerzen im rechtsseitigen Oberkiefergebiet steigern sich bis zum 30.8. 1972 immer mehr, auch nimmt die zunächst geringe Schwellung des rechtsseitigen Wangenbereiches zu, so daß eine akute Oberkieferosteomyelitis angenommen wird. Zum Ausschluß einer haematogenen Absiedlung derselben werden Skelettübersichtsaufnahmen angefertigt, die jedoch keinen pathologischen Befund aufdecken. Das Antibiotikum wird auf Cephalotin in der Dosierung von 12g/ die umgesetzt. Die ausgeprägte entzündliche Reaktion ist daraufhin geringgradig rückläufig, jedoch bestehen weiterhin starke Schmerzen, sowie eine Vergrößerungstendenz des palatinalen Ulcus.

Am 8.9. wird der Patient Herrn Prof.Dr.Korting, Direktor der hiesigen dermatologischen Klinik, vorgestellt, wo differentialdiagnostisch eine Wegenersche Granulomatose / Granuloma gangraenescens in Erwägung gezogen wird. Daraufhin erfolgt eine Überprüfung der erstgewonnenen Histologie, wo jetzt die Möglichkeit eines Granuloma gangraenescens nicht ausgeschlossen wird.

Am 13.9. ist der Patient in deutlich schlechterem Allgemeinzustand, hat an Gewicht abgenommen, wiegt nur noch 52 kg. Haut und sichtbare Schleimhäute sind blaß. Die allgemein klinische Untersuchung, insbesondere der Lymphknotenbefund sind weiterhin unauffällig.

Lokal extraoral hat jetzt eine Schwellung die gesamte rechte Gesichtshälfte eingenommen. Es besteht ein ausgeprägter Klopff-

schmerz der gesamten faciaalen Kieferhöhlenwand, eine heftige Druckdolens am Foramen infraorbitale rechts.

Intraoral ist eine ausgedehnte, schmierig weißliche Nekrose im gesamten rechtsseitigen Oberkieferbereich anzutreffen. Sie reicht von der Umschlagfalte zur rechten Wangenschleimhaut, nach dorsal bis zum weichen Gaumen, nach palatinal bis zur Mittellinie. Der knöcherne Alveolarfortsatz liegt frei, die rechtsseitigen Oberkieferzähne sind verlustig, die Alveolen nekrotisch. Ein erneuter Wundabstrich ergibt das Wachstum von Proteus Bakterien, Pseudomonas aeruginosa, Streptokokkus faecalis, Klebsiella enterobacter. Die antibiotische Medikation wird nach Sensibilitätstestung durch 80mg Refobacin/die ergänzt, Cephalotin in der Dosierung 12 g/die weiter verabreicht. Zusätzlich werden 2 g Aktihaemyl/die gegeben. Die BSG hat Werte von 95/55mm erreicht, es besteht eine Anaemie, Hb 10,2 g%, Hk 32%.

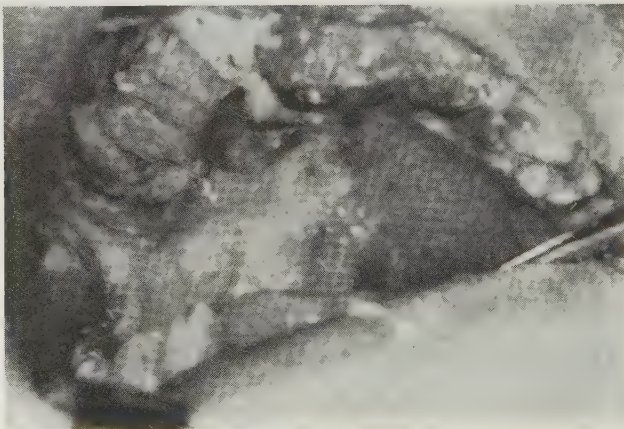


Abb.4: Intraoraler Lokalbefund 6 Wochen nach der stationären Aufnahme

Am 14.9. Entschluß zur operativen Revision, wobei von extraoral, infraorbital rechts multiple Probeexcisionen entnommen werden. Gleichzeitig wird die symptomatische Exhairese des Nervus infraorbitalis rechts durchgeführt. Von intraoral Revision der rechtsseitigen Kieferhöhle nach Entfernung nekrotischen Knochenmaterials, auch hier Entnahme von multiplen Probeexcisionen. Das Ergebnis derselben zeigt infraorbital perivaskulär gelegene, dann aber diffus das Gewebe durchsetzende unspezifische lymphocytoide Infiltrate. Gleichzeitig ist eine fast tumorartige Durchsetzung des gesamten Gewebes durch ein Granulationsgewebe, das vornehmlich lymphocytoide und plasmacelluläre Elemente enthält, in denen einige epitheloide Zellen vorhanden sind, gegeben. Stellen größerer Nekrosebezirke mit reichlich neutrophilen Granulocyten kommen vor. Einzelne im Granulationsgewebe gelegene Gefäße zeigen deutliche Wandverdickung und celluläre Durchsetzung der Wandschichten. Die Probeexcisionen aus dem Ulcusbereich intraoral zeigen in den Randbezirken oberflächlich gelegene, nicht veränderte Schleimhäute, darunter eine deutlich oedematöse Auflockerung des submucösen Gewebes mit teils weitgestellten Kapillaren. Dann folgen dichtere wie oben beschriebene Granulombezirke etwa gleicher zellulärer Zusammensetzung, wobei hier allerdings auch vermehrt eosinophile Zellen angetroffen werden. In nekrotischen Bezirken finden sich Gefäßnekrosen. Das Knochengewebe zeigt im wesentlichen unveränderte Knochenstruktur. Die Probeexcision aus dem Ulcus zeigt durch alle Schichten unter einer leukocytär durchsetzten Nekrose das bunt zusammengesetzte Granulationsgewebe, das tumorartig das vorherbestehende Gewebe ersetzt und auflöst.

Am 14.9. sind die blutchemischen Parameter bereits deutlich verändert. Es besteht eine ausgeprägte Anämie mit Ery 2,8 Mill., Hb 9,7 g%, Hk 31%. Das Differentialblutbild zeigt eine Leukocytose mit 17 000. Es besteht eine Lymphopenie mit 19%, Stabkernige sind mit 7%, Segmentkernige mit 74% vertreten. Gleichzeitig ist eine Anisocytose, Polichromasie, basophile Tüpfelung, toxische Granulierung der Neutrophilen zu beobachten. Die Thrombocyten sind mit 460 000 erhöht. Es besteht eine Hyponatrae-, Hypocalcaemie. In der Eiweißelektrophorese ist eine Hypalbuminaemie mit 41,9%, gleichfalls Erniedrigung der γ -Fraktion mit 11%, weiterhin eine Erhöhung der α_1 -Fraktion mit 9,9%, der α_2 -Fraktion mit 21,4%, sowie der β -Fraktion mit 15,8% vorhanden. Das Gesamteiweiß ist mit 5 g% deutlich erniedrigt.

Mit dem 18.9. wird eine intraarterielle Chemotherapie über einen Arteria temporalis Katheder rechts eingeleitet. Es werden täglich 12,5 mg MTX infundiert, jedoch schreitet selbst unter dieser Therapie der Prozeß weiter fort. Er übergreift die Mittellinie des Gaumens und wächst zum weichen Gaumen, im Wangenbereich bis hin zur Intercallarlinie. Eine ausgeprägte Mucositis, sowie die deutliche Reaktion des haematopoetischen Systems auf die MTX-Gabe, febrile Temperaturen mit morgentlichen Werten um 39,2°C, abendlichen Werten um 38°C zwingen zum Absetzen dieser Medikation. Drei Konserven Blut werden transfundiert.

Am 27.9. hat der Prozeß die Hälfte des harten Gaumens, auch links den weichen Gaumen einschließlich der Uvula erfaßt. Die rechtsseitige Wange schwillt zunehmend mehr an, retromaxilläres Fortschreiten bis in die Fossa pterygopalatina ist zu

beobachten. Die febrilen Temperaturen bestehen weiter, werden symptomatisch behandelt.

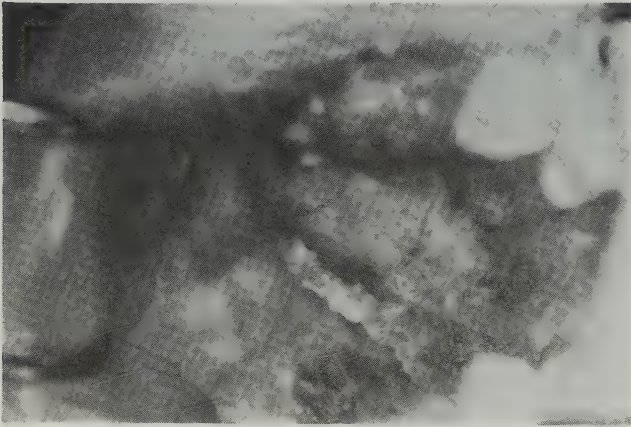


Abb.5: Intraoraler Lokalbefund 8 Wochen nach der stationären Aufnahme

In einem neuerlichen Abstrich aus dem Ulcusbereich sind Sproßpilze, Klebsiellen, weiterhin Streptokokkus faecalis nachweisbar. Der Patient nimmt weiter an Gewicht ab und wiegt nur noch 45 kg.

Am 30.9. finden sich auch am linksseitigen palatinalen Tuber zwei unabhängige, ca.linsengroße Nekrosen. Die rechte Wange beginnt nekrotisch zu zerfallen, gleichzeitig tritt ein Ödem des rechtsseitigen Unterlides auf. Die Temperaturen steigen auf Werte um 40°C , das Krankheitsbild erhält septischen Charakter.

Am 4.10. kommt es zur Perforation der rechten Wange, weiterhin zur Perforation im Bereich des weichen Gaumens.

Um das Krankheitsbild zu beeinflussen, wird ab dem 5.10.Azothiobryn 150 mg/die verabreicht. Die Temperaturen bleiben jedoch weiter septisch, es besteht eine Tachykardie mit Pulsen

um 120/min. Eine zunehmende Kachexie tritt ein. Qualitative und quantitative Untersuchung des Immunsystems hinsichtlich der Fraktionen γ -G, γ -A, γ -M erbringt keine pathologischen Befunde. Es wird jetzt zusätzlich Decortin 60 mg/die trotz des bestehenden Diabetes verabreicht.

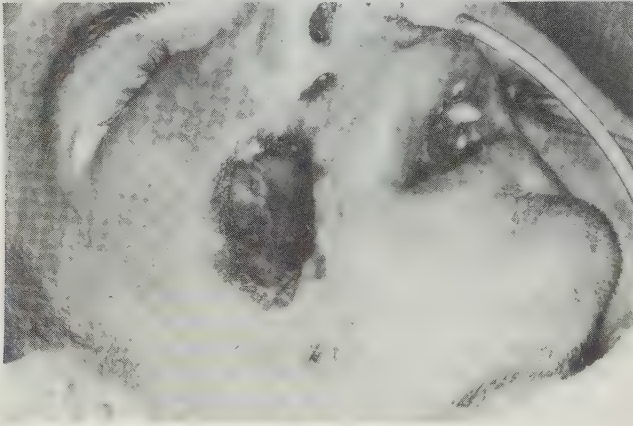


Abb.6: Wangenperforation 9 Wochen nach stationärer Aufnahme
Eine arterielle Blutung aus der rechtsseitigen Oberkieferzerfallshöhle tritt am 19.10.auf, kann durch Tamponade-Koagulation gestillt werden. Eine erneute Blutung am 22.10. macht jedoch eine beidseitige Unterbindung der Arteria carotis externa erforderlich. 13 Blutkonserven müssen transfundiert werden. Jedoch treten weitere Sugillationen auf.
Bis zum 2.11. weitere Progrediens des Krankheitsgeschehens. Der gesamte rechtsseitige harte Gaumen ist nun völlig zerfallen, vom weichen Gaumen steht nur noch der Hinterrand. Die rechtsseitige Wange zeigt eine ca. 5 DM-große Nekrose bis ins Vestibulum

des rechtsseitigen Unterkiefers reichend, wo die Schleimhaut normal ist.

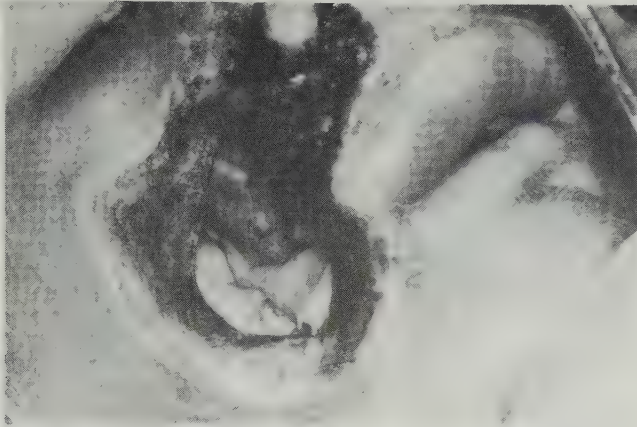


Abb.7: Extraoraler Befund nach 12 Wochen stationären Aufenthaltes

Es bestehen weiterhin febrile Temperaturen bis $39,5^{\circ}\text{C}$, teils septische Temperaturverläufe. Eine ausgeprägte Anämie (Ery 3,3 Mill., Hb 10,5 g%, Hk 33%) besteht weiter, Haemolysetests zeigen eine ungewöhnliche Erhöhung der C_4 -Protein-Fraktion im Plasma. In der Elektrophorese ist weiterhin eine Hypalbuminaemie, die Erhöhung der α_1 -, α_2 -Fraktion gegeben. Das Gesamteiweiß ist mit 4,9 g% weiter abgesunken.

Zunehmende Tachykardie ist ab dem 16.11. zu verzeichnen, Pulse um 140/min. Außerdem eine therapieresistente Anaemie, zunehmende Linksverschiebung im Blutbild mit Stabkernigen 12%, bei immer deutlicher eintretender Leukopenie. Die Lymphocytopenie (8%) ist weiter gegeben.

Am 18.11. werden Leukocyten des Bruders transfundiert, was auf den weiteren Krankheitsverlauf jedoch keinen Einfluß hat. Das Ulcus schreitet zur linken Gesichtsseite fort. Die Ka-

chexie nimmt zu, es bestehen weiter Schmerzen, die mit stärksten Analgetika behandelt werden müssen. Es kommt zu zunehmender Somnolenz und am 21.11. zum Exitus letalis an protrahiertem Herz-Kreislaufversagen.



Abb.8 u.9: Extra- und intraoraler Befund zum Todeszeitpunkt
Das Obduktionsergebnis des pathologischen Instituts der Universität Mainz (Prof.Dr.H.Bredt) beschreibt eine faustgroße Ulceration der rechten Wange mit Destruktion des Oberkiefers und nekrotischem Zerfall der Schleimhäute in der gesamten oberen rechten Mundhöhle. Die Zungenschleimhaut ist in den Prozeß nicht miteinbezogen. Es besteht eine Destruktion der lateralen rechten Nasenwand rechts mit freiem Zugang zur Nasenhöhle, weiterhin eine markstückgroße Hautexulceration am linken Nasenflügel und über der linken Wange. Circa kirschgroße Lymphknoten

in Regio submandibulär und Regio sternocleidomastoidea beidseits sind verifizierbar. Ausgeprägte Kachexie, bronchopneumonische Herde in beiden Lungenunterlappen. Zeichen des protrahierten Herzversagens mit Dilatation aller Herzhöhlen, Blutfülle der parenchymatösen Organe der großen Venen, sowie ein Lungenödem sind gegeben. Der übrige Organbefund ist bis auf eine Leberverfettung unauffällig.

Die pathohistologische Untersuchung des Herzens ergibt eine geringgradig entzündliche Infiltration des subepikardialen Fettgewebes. Die Niere ist regelrecht strukturiert mit ausgeprägten autolytischen Erscheinungen. Die Leber zeigt regelrechten Aufbau, erhebliche Autolyse.

Die histologische Untersuchung des Oberkieferknochens zeigt schmale rarefizierte Knochenbälkchen, anstelle der Osteocyten finden sich lediglich optisch leere Räume. Zwischen den Bälkchen nekrotisches Material, keine celluläre Reaktion.

Vereinzelt im Bereich der Gefäße entzündliche Veränderungen der Gefäßwand, die überwiegende Anzahl der Gefäße ist jedoch völlig unauffällig, so daß die entzündlichen Veränderungen als reaktiv interpretiert werden.

Die Histologie eines Lymphknotens aus dem Kieferwinkelbereich rechts nennt den Randhilus des Lymphknotens schmal, angefüllt mit Lymphocyten und reichlich geschwollenen, abgerundeten phagocytierenden Histiocyten mit randständigen Kernen. Das lymphatische Gewebe im Rindenbereich ist diffus vermehrt, in den Sinus massenhaft phagocytierende Histiocyten. Keine typische Ausbildung von Follikeln. Im Zentrum diffus angeordnetes Gewebe. Die pathohistologische Diagnose bezüglich dieses Lymphknotenbefundes lautet unspezifische Lymphadenitis bei dif-

fuser lymphatischer Hyperplasie.

Die Begutachtung von Weichgewebe aus dem Ulcerationsbereich findet im Randbereich nicht verhornendes Plattenepithel, subepithelial phagocytierende Histeocyten. Mehrere Epitheldefekte sind mit nekrotischem Material und Bakterienhaufen bedeckt. In der Tiefe zunächst eine Zone aus Fibrin und Granulocyten, gefolgt von einer Zone großer proliferierender Reticulumzellen mit deutlichem Nukleolus und rauchartig aufgehelltem Karyoplasma in einem vergrößerten Kern. Schmäler perinukleärer Zytoplasmasaum, abschnittweise Ausbildung von Fasern. Kein Nachweis von Sternbergschen Riesenzellen. Die großkernigen Elemente liegen zwischen abgestorbenen quergestreiften Skelettmuskelfasern und durchsetzen weiter in der Tiefe die erhaltenen Skelettmuskelfasern phlegmoneartig.

Die epikritische pathologische Begutachtung deutet das Bild als granulomartige oder blastomatöse Retikuloze.

(vgl.: Schulz, Reuther, Schuster; 1974)

Zweiter Patient: Frau G.K., geb.am 19.5.1926, Krankenblatt Nr. 866/73 der Mund-,Kiefer-,Gesichtschirurgischen Klinik Mainz. Die 47jährige Schneiderin wird von ihrem Hauszahnarzt am 18.10.1973 wegen unklarem Tumor in Gaumenmitte an die hiesige Klinik überwiesen.

Anamnestisch bemerkt sie ca. 4 Wochen vor der stationären Aufnahme meist abends uncharakteristische Schmerzen im Bereich der Oberkieferfront. Zwei Wochen später sei im mittleren harten Gaumen eine Schleimhautvertiefung aufgetreten, aus der sich im folgenden eine Vorwölbung gebildet habe, die zeitweise Blut und Eiter entleert habe. Sekret aus der Nase habe sie nicht beobachtet, ebenfalls hätte kein Schnupfen bestanden. Der konsultierte Hauszahnarzt überweist die Patientin zur weiteren Abklärung des Befundes.

Sie sei bisher nie ernsthaft krank gewesen, habe 1967 angeblich ein Erythema nodosum beider Unterschenkel gehabt. Histologisch sei die Erkrankung jedoch nicht gesichert worden. Seit ca. 8 Wochen bemerke sie eine Gewichtsabnahme.

Aufnahmebefund am 18.10.1973: 48 kg schwere, 1,62 m große untergewichtige Patientin in altersentsprechendem Allgemein- und Kräftezustand. Die Patientin ist zeitlich, örtlich, personell orientiert, wirkt ängstlich.

Die klinische Untersuchung zeigt Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet, wobei letztere anämisch erscheinen. Der Lymphknotenstatus ist unauffällig, viscerale Organe ohne pathologische Resistenzen, RR 120/80 mmHg, Pulsfrequenz 76/min., Temperatur 37,6°C.

Extraoral sind pathologische Befunde bis auf ca. erbsgroße,

gering druckdolente verschiebbliche Lymphknoten submandibulär beidseits nicht zu erheben.

Intraoral findet sich ein ca. 1 DM-großer, elliptischer, exophytisch wachsender Tumor median im mittleren Anteil des harten Gaumens. Er hat eine höckrige Oberfläche, bläulich livides Kolorit, zeigt keine Ulceration, jedoch geringfügige Druckdolenz. Umgebende Schleimhäute unauffällig, Zunge mit weißen abwischbaren Belägen bedeckt. Kein foetor ex ore.

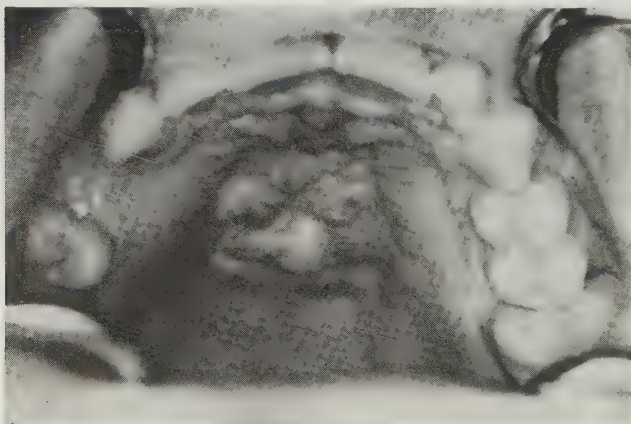


Abb.10: Intraoraler Befund zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Im Orthopantomogramm, in der Nasennebenhöhlenaufnahme ist eine Verschattung der linksseitigen Kieferhöhle anzutreffen, es besteht Verdacht auf Mukozele. Die röntgenologische Darstellung des harten Gaumens zeigt eine 10 Pfennig-große Aufhellung in Gaumenmitte mit unscharfer Begrenzung.

Nach stationärer Aufnahme zeigen die laborchemischen Untersuchungen die BSG mit 38/82 mm deutlich erhöht. Weiter besteht eine Anämie mit Ery 3,6 Mill., Hb 10,9 g%, Hk 32 %. Die übrige

gen Werte liegen im Normbereich, insbesondere ist die Wassermannsche Reaktion negativ.

Nach konsiliarischer internistischer Untersuchung Einleitung einer Eisentherapie unter der bereits am 25.10. der Hb auf 12,3 g%, der Hk auf 37 % ansteigen. Diätetische Behandlung des Untergewichts.

Bei rezidivierenden Schmerzsensationen im Oberkiefer/Gaumen wird zunächst eine unspezifische Schmerztherapie eingeleitet. Am 22.10. Entnahme einer Probeexcision aus dem veränderten Schleimhautbereich. Die pathohistologische Begutachtung findet nekrotisches Gewebsmaterial.

Nach diesem Eingriff hat die Patientin erstmals anhaltende Temperaturen von 38,9°C, die Schmerzen im Gaumen intensivieren sich.

Da die Ulcusgenese unklar ist, erfolgt am 19.10. Vorstellung in der hiesigen HNO-Klinik. Der Verdacht auf eine Wegenersche Granulomatose wird erhoben. Daraufhin am 30.10. nochmalige Probeexcision aus dem Ulcusbereich. Die Begutachtung erfolgt durch das hiesige pathologische Institut. Im Randbereich des Gewebematerials findet sich eine Auskleidung durch hochgradig hyperplastisches Plattenepithel, das in den oberen Epithelzellreihen deutliche Verhornungstendenz zeigt. Im Zentrum ist eine Exulceration ausgefüllt mit reichlich nekrotischen Massen, welche mit Bakterienhaufen durchsetzt sind, anzutreffen. In der Tiefe wird teils fibrosiertes Bindegewebe mit massiven entzündlichen Infiltraten wahrgenommen. Das Lumen zahlreicher Gefäße sei durch endangitische Prozesse verschlossen. Die pathohistologische Begutachtung lautet: oberflächliche Schleimhautexulceration bei Leukoplakie des Oberflächenepithels. Um die nekrotische Entzündung finden sich endangitische Verände-

rungen. Kein Anhalt für Malignität oder Spezifität.

Eine weitere pathohistologische Begutachtung erfolgt durch die hiesige Hautklinik unter der Fragestellung '1 DM-großes Gaumenulcus, Zentrum schmierig zerfallen bis aufs Os reichend, Ränder wallartig erhaben, fötider Geruch, fötides Sekret aus der Nase, ohne Knochenperforation, WAR negativ, Granuloma gangraenescens?'. Die pathohistologische Begutachtung lautet: reichlich uncharakteristisches Granulationsgewebe mit Vermehrung der retikulohisteocytären Elemente, wobei auch Plasmazellen und segmentkernige Zellen anzutreffen sind. Im Bereich besonders dichter Infiltration sind kleine Nekrosen, sowie Zellfragmente zu erkennen. An einer Stelle findet sich ein Gefäß, das in allen Wandschichten von Entzündungszellen durchsetzt ist, mit Erythrocytenextravasaten in der Umgebung. Der vorliegende Befund wäre mit einem Granuloma gangraenescens vereinbar, ist jedoch histologisch nicht einwandfrei zu sichern.

Die röntgenologische Untersuchung der Lunge am 6.11. ist ohne auffälligen Befund. Eine zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Nasenendoskopie beidseits zeigt 1. einen ulcerierenden Prozeß am harten Gaumen, jetzt in die Nase perforiert, 2. vom Nasenboden ausgehende Granulationen links. Der mittlere Anteil des Septums ist in einem Bereich von 2-3 cm, nach oben ca. 1 cm von diesem bedeckt. Der Septumknorpel bzw. Vomer liegt in diesem Bereich frei. 3. Der Prozeß hat vom linken Nasenboden auf den rechten übergegriffen, der granulierende Prozeß ist am rechten Septum gut darzustellen. 4. Die Kieferhöhlenschleimhaut links ist lediglich am Boden von medial her etwas polipös verdickt. Medial basal reizlose Cyste 1 cm im Durchmesser. Der strenge Verdacht auf Wegenersche Granuloma-

tose wird geäußert, pulmonale und renale Manifestation soll abgeklärt werden.

Die BSG ist am 8.11. mit 46/85 mm weiter erhöht. Eine Anämie besteht wieder, Erythrocyten 3,79 Mill., Hb 10,5 g%, Hk 30 %. Die Leukocyten haben sich verringert, sind in einer Gesamtzahl von 4400 anzutreffen, wobei Eosinophile 2%, Basophile 3 %, Lymphocyten 18 %, Stabkernige 3 %, Monocyten 4 %, Segmentkernige 70 % ausmachen. Thrombocyten im Normbereich mit 255 000.

Zu diesem Zeitpunkt ist ein starker Foetor ex ore bemerkbar, das Gaumenulcus wird als 3 cm lang, 1 cm breit, bis zum hinteren Hinterrand des harten Gaumens reichend beschrieben. Ein Tomogramm des harten Gaumens zeigt sagittal eine ca. 6-7 cm lange Knochenarrosion in den hinteren Abschnitten. Die begrenzenden knöchernen Strukturen seien unauffällig. Der tiefe Weichteildefekt stellt sich dar.

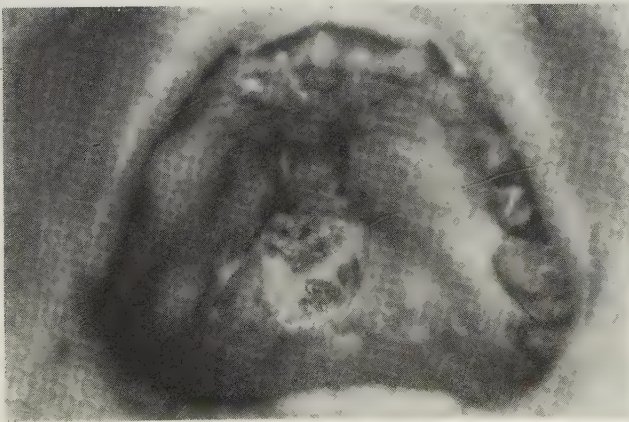


Abb.11: Intraoraler Befund 3 Wochen nach stationärer Aufnahme

Am 15.11. wird die Patientin Herrn Prof.Dr.Korting, Direktor

der hiesigen Hautklinik, vorgestellt. Nach bisherigem klinischem Verlauf hält er ein 'Granuloma gangraenescens' für möglich, empfiehlt die weitere differentialdiagnostische Abklärung zur Wegenerschen Granulomatose durch eine Nierenbiopsie. Therapeutisch sollte zunächst eine Bestrahlung einsetzen, bei Verifizierung eines Morbus Wegener die Therapie mit Prednisol-Imurek fortgesetzt werden.

Am 16.11. Vorstellung in der urologischen Poliklinik, wo zunächst ein i.v.-Pyelogramm durchgeführt wird. Untersuchung der nieren- und urinspezifischen laborchemischen Parameter ergibt eine Erhöhung des Kreatinins mit 1,45 g%. Der Urin zeigt viele Bakterien, Epithelien und vereinzelt Erythrocyten.

Am 17.11. nach präoperativer Gabe von 2 Erythrocytenkonzentrat linksseitige Probeexcision aus der Nierencortex. Im Situs ist letztere an der Oberfläche weißlich, konsistenzvermehrt, andeutungsweise höckrig.

Die Begutachtung des entnommenen Materials durch das hiesige pathologische Institut zeigt 18 Glomeruli mit vereinzelt zarten Kapselsynechien. Stellenweise verödete Glomerula mit teils hochgradiger Mesangiumproliferation. Eine granulocytäre Infiltration, Periglomerulitis (typisch für Morbus Wegener) ist nicht darstellbar. Tubuli unauffällig, Interstitium zart. Die Diagnose lautet: 'Herdförmige Glomerulitis'. (Dies könnte ein Teilbild eines Morbus Wegener sein, jedoch nicht mit Sicherheit).

Das Probeexcisionsmaterial wird weiter an Prof. Dr. Thoenes, Pathologisches Institut der Universität Marburg, zur Begutachtung geschickt. Es zeigt im Rindengewebe ca. 40 Glomeruli, eine zarte, andeutungsweise verdichtete Kapsel, zarte Schlingenba-

salmembranen ,nicht oder nicht nennenswert verbreiterte Angialregionen. Nur hier und da ist leichte Zellvermehrung anzutreffen. Tubuli normal, gering verstärkte Eiweißspeicherung. In einigen distalen Tubuli Erythrocyten. Herdförmig mäßig atrophische Tubuli in faserig verbreitertem Interstitium ohne zellige Infiltration werden angetroffen, so auch verstreut liegende Glomeruli. Gefäße unauffällig. Die Beurteilung lautet: 'lediglich herdförmig mäßige Parenchymatrophie und leichte interstitielle Faservermehrung. (Uncharakteristische Veränderungen, für Wegenersche Granulomatose nicht typisch).

Eine weitere Begutachtung durch Prof.Dr.Bohle, Universität Tübingen, erbringt: Rinde mit zarten Nierenkörperchen, sichere pathologische Veränderungen finden sich nicht. Schlingennekrosen, welche typisch für Morbus Wegener sind, liegen nicht vor. Die Diagnose lautet: 'normales Nierengewebe mit herdförmigen Tubulusschäden'.

Am 26.11. ist der Hb wiederum auf 11,3 g% abgefallen, Hk mit 33 % vermindert. Das Differentialblutbild zeigt bei 5200 Leukocyten Eosinophile 3 %, Lymphocyten 19 %, Stabkernige 2 %, Monocyten 5 %, Segmentkernige 71 %. Die Thrombocyten sind im Normbereich. Ein Lymphocytenstimulationstest zeigt normale Reaktivität. Es besteht eine geringe Hypokaliaemie, Hypocalcaemie, die entsprechend therapiert werden. Weiter wird der pathologische Urinstatus durch Antibiotika behandelt.

Am 28.11. zunehmend starker Foetor ex ore. Das Ulcus hat inzwischen eine Größenausdehnung von 3,5 x 1 cm mit vollkommen freiliegendem Os. Die umgebende Schleimhaut ist gerötet. Granulationen sind nicht mehr sicher nachweisbar. BSG zu diesem Zeitpunkt 45/82 mm.

Am 4.12. Entschluß zur Gaumenresektion, wobei das Ulcus im Abstand von ca. 1 cm umschnitten und excidiert wird. Nach Entfernung der Schleimhaut zeigt sich der unterliegende Knochen nekrotisch, er wird bis ins Gesunde entfernt. Hierzu ist die Resektion der gesamten Gaumenplatte im Nasenbodenbereich, die Resektion des Septums bis zur Schädelbasis, die Entfernung der Spina nasalis anterior des Zwischenkiefers erforderlich. Auch die Nasenmuscheln werden entfernt. Probeexcisionen aus den Randbereichen werden entnommen. Tamponade des Resektionsgebietes.

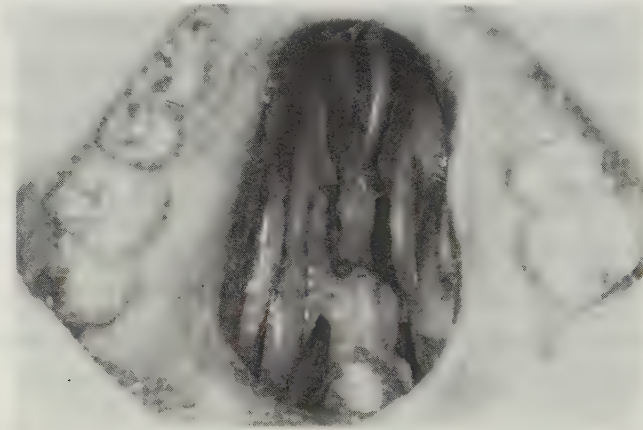


Abb.12: Zustand nach Gaumenteilresektion

Das Probeexcisionsmaterial, sowie früher gewonnenes Nierengewebe wird Prof.Dr.Altmann, Pathologisches Institut der Universität Würzburg, unter der Fragestellung 'Retothelsarkom?' zur Begutachtung übersandt. Dieser antwortet, daß er lange geschwankt habe, ob nicht doch ein Tumor vorliegen könne, er aber abschließend doch zu einer Ablehnung dieser Vermutung gekommen sei. 'Ein typisches Granuloma gangraenescens liege ebenfalls nicht vor.' Er stellt die Diagnose einer 'unspezifisch nekrotisch ulcerierenden Entzündung', wobei über die

Ursachen nichts ausgesagt werden könne. Die Probeexcision beschreibt er im einzelnen als 1. Gaumenschleimhaut vom Ulcusrand mit verdicktem Plattenepithel, oberflächlich mit Blutmassen, Bakterienrasen bedeckt. Umschriebene Ulceration, hier kapillarreiches Granulationsgewebe mit sehr reichlich polymorphkernigen Leukocyten, daneben Makrophagen und auch reichlich Plasmazellen. Die Kapillarendothelien sind geschwollen. In der Umgebung Lymphocyten, wobei auch lymphoplastische beobachtet werden. Typisch geformte Lymphfollikel mit proliferierenden Keimzentren. Die Bakterien können als Kokken identifiziert werden. Keine säurefesten Stäbchen. Die Gefäßreaktion ist sekundär. Ganz vereinzelt leichte arteriitische Veränderungen mit geringer Intimaproliferation.

2. Probeexcision aus Gaumenulcuspachbarschaft: gleichartige entzündliche Veränderungen wie unter 1., jedoch vereinzelt epitheloidzellige Veränderungen von geringer Größe, ganz vereinzelt Riesenzellen. 3. Gewebe vom Zwischenkiefer: manche Stellen gering lymphocytär infiltriert. 4. Knochen mit Markfibrose, geringer Rundzellinfiltration. 5. Nasenbodenschleimhaut mit unspezifischer leuko- und plasmacellulärer Entzündung. Regelhafte epitheliale Auskleidung. Die pathohistologische Diagnose lautet: 'ulcerierende, unspezifische, eitrige plasmacelluläre Entzündung des Gaumens. Typische Veränderungen für Wegenersche Granulomatose oder Granuloma gangraenescens liegen nicht vor. Keine Tbc, keine tertiäre Lues.'

Die BSG fällt erstmals am 14.1.1974 (13/37 mm), jedoch ist weiterhin eine bestehende geringgradige Anaemie zu verzeichnen (Ery 4,2 Mill., Hb 12,1 g%, Hk 34 %). Die Leukocyten zei-

gen Werte von 5200 bei Eosinophilen 3%, Lymphocyten 32 %, Monocyten 10 %, Segmentkernige 55%. Thrombocyten 130 000.

Unter der Diagnose Granuloma gangraenescens am 17.1.1974 Beginn einer Radiatio, die täglich mit einer Dosis von 200rad fortgeführt wird. Gleichzeitig Einsetzen einer antibiotischen Therapie, da klinisch ein zunehmendes Oberlippeninfiltrat mit Rötung, Schwellung und ein neuerliches Ulcus am Nasenboden festgestellt wird.

Am 24.1. Extirpation der bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme tastbaren Lymphknoten beidseits submandibulär nahe dem Kieferwinkel, sowie eines supraclavikulären auf der Vena jugularis liegenden Lymphknotens rechts, da letztere szintigraphisch deutliche Aktivitätsanreicherung zeigen. Dieselben werden an Prof.Dr.Lennert beim Lymphknotenregister in Kiel, sowie an Prof.Dr.Altmann, Universität Würzburg, zur Beurteilung übersandt. Das Anschreiben an Herrn Prof.Dr.Altmann lautet: Zunächst nach Resektion Stillstand des Prozesses. Vor ca. 3 Wochen Schwellung im Bereich der linken Oberlippe, nunmehr Strahlentherapie. Szintigraphische Darstellung der Halslymphknoten zeigt Aktivitätssteigerung. Bitte um Beurteilung der extirpierten Lymphknoten.

Das Infiltrat der Oberlippe und des Naseneinganges links zeigt sich am 30.1.74 rückläufig, weich; es ist jedoch noch deutliche Rötung zu verzeichnen. Ein pfenniggroßes Ulcus des linken Nasenbodens ist mit gelber Kruste bedeckt. Die Patientin wiegt 43,7 kg, eine Mukositis als Strahlenreaktion wird mit Presido- und Bepathenlösung behandelt.

Zu diesem Zeitpunkt trifft die Antwort von Prof.Dr.Altmann ein,

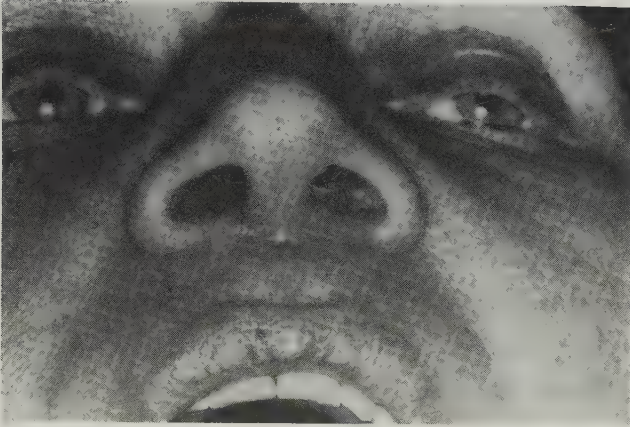


Abb.13: Oberlippeninfiltrat, Naseneingangsgesäßinjektion, Krustenbildung unter Radiatio

wobei er an sämtlichen Lymphknotenpräparaten ein gleiches Bild vorfindet: Lymphknotenstruktur erhalten, Follikel mit völlig ausgebrannten Keimzentren. Dort PAS positives Material ohne Proliferation. Abgrenzung der Follikel durch kleinere Lymphocyten, paracortikale Zone mit wenigen Lymphocyten, immer wieder Makrophagen und Rasen von Riesenzellen. Auch polymorphzellige Leukocyten werden angetroffen. Sinus mit Katarrh, kein Anhalt für systemischen Prozeß oder spezifische Entzündung. Beurteilung: 'Offenbar abklingende Lymphadenitis.'

Die gleichzeitig von Prof.Dr.Lennert beim Lymphknotenregister der Dt.Gesellschaft für Pathologie in Kiel beurteilten Lymphknoten werden als: identische submandibuläre Lymphknoten mit regressiv umgewandelten Keimzentren beschrieben. Sie bestehen fast nur noch aus großen Retikulumzellen. Germinocyten/Germinoblasten sind nicht nachweisbar, dagegen immer wieder Plasmazellen in den Keimzentren mit Eiweißpräcipitaten. Die

Keimzentren zeigen breite Lymphocytenmäntel, Parakortikalzonen kräftig mit einigen lymphatischen Reizformen. Markbereich mit starker Plasmazellvermehrung, Randsinus mit einigen Rassen von epitheloidzellähnlichen Zellen ohne Fasergerüst. Zwischen diesen wenige neutrophile Granulocyten, einige eosinophile Granulocyten. Trabekel stark entzündlich infiltriert, gleichfalls Lymphknotenkapsel. Der supraclavikuläre Lymphknoten hat starken Sinuskatarrh, ausgeprägte Plasmazellvermehrung im Mark, Follikel mit ähnlichen Veränderungen wie oben. Andere Follikel sind mittelgroß mit etlichen Germinocyten/Germinoblasten. Retikulumzellen mit Kohlepigment. Die Beurteilung lautet: 'Absolut ungewöhnliches Bild; noch nicht beobachtet; eventuell besonderes Leiden.' Eine Erkrankung im Sinne eines Granuloma gangraenescens wird für möglich gehalten. Mehr noch jedoch sei an Lues III zu denken, die bekanntlich in den Haupt- und Nebenreaktionen negativ sein könne: 'Morphologisches Substrat bisher nicht beschrieben, eventuell antiluetische Therapie ex juvantibus.'

Unter der Bestrahlung am 5.2.1974 klinisch starke Mucositis, besonders der Unterlippe und der Zunge. Ein Erkrankungsherd in der Größe eines 10 Pfennigstückes demarkiert sich im Zwischenkieferbereich. Nur noch geringe Rötung, Induration des linken Naseneinganges. Schmerzen bestehen weiterhin, sie werden symptomatisch behandelt. Die BSG ist mit 18/38 mm weiter erhöht. Erythrocyten 3,9 Mill., Hb 12,5 g%, Hk 36 %. Die Leukocytenzahl beträgt 4000, Thrombocyten 171000, Eosinophile 3 %, Basophile 3 %, Lymphocyten 15 %, Monocyten 12 %, Segmentkernige 61 %.

Am 21.2. hat sich die Nekrose hinter dem Zwischenkiefer demarkiert, eine neue ist am linken Nasenboden zur Columella ziehend zu beobachten.

Die Luesserologie ist in den Suchtesten negativ. Die Anaemie hat sich normalisiert. BSG mit Werten von 23/43 mm weiter beschleunigt. Die Patientin wiegt 42,8 kg. Temperaturen werden nicht mehr beobachtet.

Bis zum 7.3. hat die Patientin 33 Bestrahlungen erhalten, die Radiatio wird beendet. Der Arztbrief des Institutes für klinische Strahlenkunde, Direktor Prof. Dr. Diethelm, berichtet, daß vom 17.1. bis 7.3.1974 eine Telekobaltbestrahlung über zunächst opponierende Halsfelder von rechts nach links und ein AP-Gesichtsfeld, später nur noch über ein linkes AP-Gesichtsfeld bis zu einer Gesamtherddosis von 3500 rad durchgeführt wurde. Ab dem 1.2. sei die Bestrahlung über ein größeres Volumen, Feldgröße 18x20 cm, unter Einschluß der Lymphabflußbahnen über ein AP-Feld mit einer täglichen Herddosis von 200 rad bis zu einer Gesamtherddosis von 6000 rad fortgesetzt worden, wobei die Augen und Lippen, sowie ab 5000 rad auch das Rückenmark durch Bleisatelliten abgedeckt wurden.

Am 18.3. wird die Patientin bei weitgehender Beschwerdefreiheit in ambulante Behandlung entlassen. Es besteht noch ein wenig reduzierter AZ und EZ. Haut des Gesichtes stark bräunlich pigmentiert, atrophisch. Stellenweise Haarausfall, Mucositis intraoral gebessert. Lokal ist noch eine pfenniggroße Nekrose schmierig belegt im vorderen Anteil der Resektionshöhle vorhanden. Der Gaumendefekt ist durch eine Obturatorprothese abgedeckt.

Eine Wiederaufnahme der Patientin ist am 30.9.1974 nötig. Anamnestisch bestehen seit Anfang September 1974 zwei gelbe, etwa linsengroße Schleimhautveränderungen am Gaumenresektionsrand links, die sich nach Touchierung mit Alkohol zu Kratern umgebildet hätten. Sie zeigten empfindliche Rötung, Vergrößerungstendenz. Bei Aufnahme ist ein 10 Pfennigstück-großes Ulcus in Gaumenmitte am linken Resektionsrand sichtbar, der Verdacht auf Rezidiv des Granuloma gangraenescens ist gegeben.

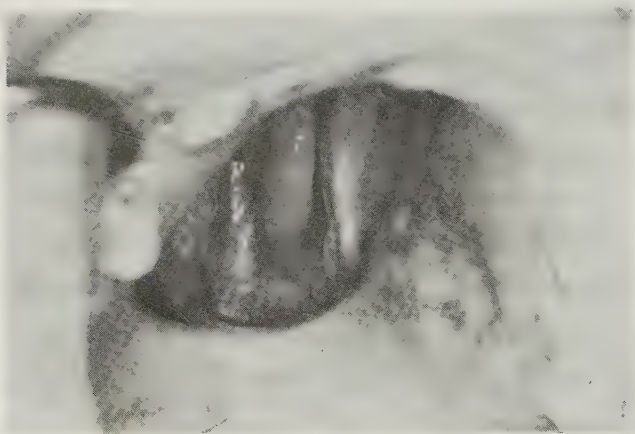


Abb.14: Rezidiv am linksseitigen Gaumenresektionsrand bei Zustand nach Bestrahlung mit 6000 rad

Zum Zeitpunkt der Aufnahme wiegt die Patientin 48,5 kg, RR 150/90 mmHg, Puls 80/min., Temperatur 37°C. BSG mit 15/40 mm immer noch erhöht, wieder Anaemie mit Erythrocyten 3,7 Mill., Hb 12 g%, Hk 38 %, Leukocyten 4200, Thrombocyten 217000, Lymphocyten 18 %, Stabkernige 2 %, Monocyten 11 %, Segmentkernige 69 %. Der Urin weist wiederum vereinzelt Bakterien auf. Kreatinin 1,3 mg%, SGOT 10 U/L, SGPT 7 U/L, Natrium 136 mval/l, Kalium 3,3 mval/l, Calcium 4,3 mval/l, Chlorid 104 mval/l. Röntgen

Thorax ohne auffälligen Befund. Die Wassermannsche Reaktion ist negativ.

Am 4.10. Probeexcision aus dem Ulcus am Gaumen. Das Gewebematerial wird wieder an Prof.Dr.Altmann, Würzburg, gesandt. Die Begutachtung erbringt keinen anderen Befund wie 1973. 'Unregelmäßig breite Oberfläche, bestehend aus schwach parakaratotischem Plattenepithel, das sich mit wechselnd tiefgreifenden Zelleisten mit der Umgebung verzahnt. Basalzellschicht gut erhalten, Bindegewebe und Epithel gut abgegrenzt. In einem umschriebenen Bereich drängt sich ein in der Unterschleimhaut sehr stark entwickeltes lympho-plasmacelluläres Infiltrat bis weit ins Epithel vor und löst dieses auf. So konnte es hier zu einer oberflächlichen mit Fibrin beschichteten Ulceration kommen. Das Zellinfiltrat ist unspezifisch, nicht gefäßbezogen. Im Präparat enthaltene Gefäße sind normal gebaut. Spezielle Infiltrate sind nicht nachweisbar, keine Pilzelemente. Die Beurteilung lautet: 'histologisches Bild einer floriden, chronisch granulierenden Entzündung, sekundär zur Zerstörung des Epithels und damit zur Ulceration führend. Ätiologische Klärung nicht möglich.'

Daraufhin wird ab dem 29.10. unter der klinischen Diagnose Granuloma gangraenescens Rezidiv die weitere Bestrahlung eingeleitet. Die Radiatio wird gut vertragen, die Patientin nimmt selbst während dieser Zeit zu, wiegt am 6.11. 50 kg. Temperatur und Puls liegen im Normbereich. Eine Thoraxdurchleuchtung ist unauffällig.

Am 27.11. wird die Bestrahlungsserie nach 20 Sitzungen beendet. Der Arztbrief des Institutes für klinische Strahlenheilkunde

berichtet, daß vom 29.10. bis 27.11.1974 eine Telekobaltbestrahlung mit einer Gesamtherddosis von 4000 rad durchgeführt worden sei. Sie sei über ein linksseitiges Nasen-Oberkiefer Feld (Feldgröße 8 x 4,5 cm) von ventral unter Abdeckung des linken Auges, der linken Oberlippe appliziert worden. Der Feldherdabstand betrug 60 cm, die Einzeldosis täglich 200 rad.

Nach vollständiger Rückbildung des Ulcus am 5.12. Entlassung in ambulante Weiterbehandlung.

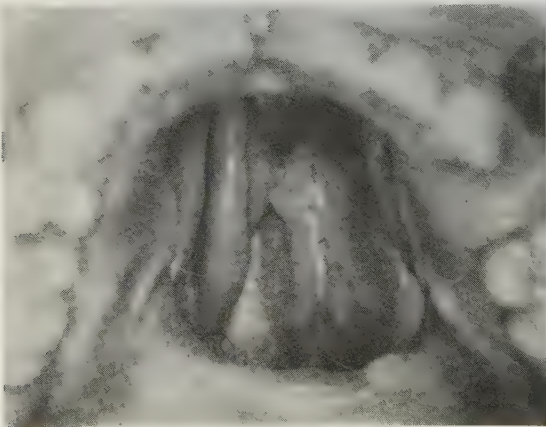


Abb.15 u.16: Zustand nach Abheilung des Granuloma gangraenescens

Vom 4.4.1977 bis 29.4.1977 wird die Patientin bei Zustand nach Bestrahlung eines Granuloma gangraenescens zur chirurgischen Zahnsanierung stationär aufgenommen. Sie sei zwischenzeitlich völlig beschwerdefrei gewesen. Der Aufnahmebefund

zeigt eine Patientin in altersentsprechendem AZ, gutem EZ, Gewicht 55 kg. RR 130/80 mmHG, Puls 84/min. Temperatur normal. BSG 32/64 mm. Es besteht ein starkes Rioderm des Gesichtes und des Halses mit teleangiektatischen Veränderungen, chronischem Lymphoedem. Der intraorale Lokalbefund zeigt reizlose Epithelisation der Resektionshöhle, ohne Hinweis auf Rezidiv. Ausgeprägte Xerostomie. Ein Röntgen-Thorax ist unauffällig, ebenfalls ein i.v.-Pyelogramm.

Die bis heute durchgeführten ambulanten Kontrolluntersuchungen (letzte Untersuchung im Juni 1980) zeigen keinen Hinweis für Rezidiv. Systemisch ist kein Anhalt für Generalisierung gegeben. Die Patientin ist vollkommen beschwerdefrei.

Dritter Patient: Herr F.E., geb. am 21.2.1912, Krankenblatt Nr.453/78 der II.Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz. Der 66jährige Steinbildhauer wird vom Kreis-krankenhaus Groß-Gerau am 8.2.1978 wegen 'Verdacht auf Sinus cavernosus Thrombose bei Nasenfurunkel' zur hiesigen HNO-Klinik verlegt. Anamnestisch besteht ein Zustand nach Cholecystektomie wegen Cholelithiasis im Jahre 1976. Danach sei eine Revision bei Verdacht auf extrahepatischen Verschluss durchgeführt worden. Seit dem 2.2.1978 fühle er sich deutlich krank, habe ständig diffuse Schmerzen im Oberbauch. Es bestünde Inappetenz, Schwäche, Fieber, Schüttelfrost. Zeitweise sei er benommen, schwindelig. Der Stuhlgang habe sich dunkel verfärbt, er habe in der letzten Woche 4 kg Gewicht abgenommen, zu diesem Zeitpunkt sei auch die rechte Gesichtshälfte angeschwollen, habe sich im Oberlippen-, Wangen-, Unterlidbereich verfärbt. Starke stechende rechts temporale Kopfschmerzen seien aufgetreten.

Die Aufnahmeuntersuchung in der hiesigen HNO-Klinik ergibt den Verdacht auf Sinus cavernosus Thrombose bei Melanom des rechten Nasenflügels. Weiter besteht der Verdacht auf Verschlussikterus. Auch eine konsiliarische dermatologische Untersuchung bestätigt den dringenden Verdacht auf Melanom der rechten Wange, der Ikterus sei möglicherweise durch Leberfiliae verursacht. Eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens findet jedoch keinen Hinweis auf Filiae der Leber, keine massive Stauung des Ductus Choledochus.

Chirurgischerseits ist eine Indikation zu Sofortmaßnahmen nicht gegeben, weitere konservative Abklärung der Ikterusge-

nese angezeigt. Die konsiliarische neurologische Untersuchung findet einen mäßig somnolenten Patienten, ohne pathologischen Neurostatus, insbesondere ohne Stauung des Augenhintergrundes. Eine mögliche infizierte Sinus cavernosus Thrombose rechts wird bestätigt, hochdosierte antibiotische Behandlung vorgeschlagen.

Da der Patient in einen zunehmend schlechteren Allgemeinzustand gerät, Somnolenz zunimmt, Dyspnoe, Arrhythmie, Temperaturerhöhung auftreten, konsiliarisch internistische Untersuchung. Hierbei wird ein ätiologisch unklarer Ikterus verifiziert. Eine Sinus cavernosus Thrombose bei Gesichtspflegmone angenommen. Der Patient wird zur weiteren Abklärung des Befundes in die II. Medizinische Klinik verlegt.

Bei der Aufnahme ist die rechte Gesichtshälfte geschwollen, zeigt bläulich schwarze Verfärbung der rechten Oberlippe, der Wange, des Unterlides. Es bestehen mäßige Schmerzen in diesem Bereich. Auffallend ist ein deutlich süßlicher Foetor im Bereich der Hautaffektion. Lymphknotenstatus unauffällig. Bestehender Haut- und Sklerenikterus. Übrige Untersuchung bis auf absolute Arrhythmie, Druckdolenz im Oberbauch, vergrößerte Leber, klopfschmerzhaftes Nierenlager rechts unauffällig. Mundhöhle trocken, Foetor ex ore. RR 120/70 mmHg, Puls 92/min., Temperatur 39,2°C, Gewicht 81,1 kg.

Die blutchemischen Untersuchungen ergeben: Liquor 5/3 Zellen, kein Eiweiß. Erythrocyten 4 Mill., Hb 14,7 g%, Hk 36,2 %. Leucocyten 18000, Thrombocyten 168000, Lymphocyten 93 %, Monocyten 2 %, Segmentkernige 5 %. BSG 55/75 mm, Billirubin gesamt 16,2 mg%, GOT 22 U/l, GPT 6 U/l, GldH 7,1 U/l, AP 124 U/l,

γ-GT 12 U/l. Quick 45,5 %, α-Amylase 232 U/l im Serum. IgG 687 mg%, IgA 127 mg%, IgM 86 mg%. Kreatinin 1,7 mg%, Elektrolyte im Normbereich. Rheumafaktoren negativ, gleichfalls Australia Antigen. Kälteagglutinine und Coombs' Test negativ. Rö-Thorax o.B. Es werden 3 mal 40 mg Refobacin, 4 mal 4 g Cellospor verabreicht.

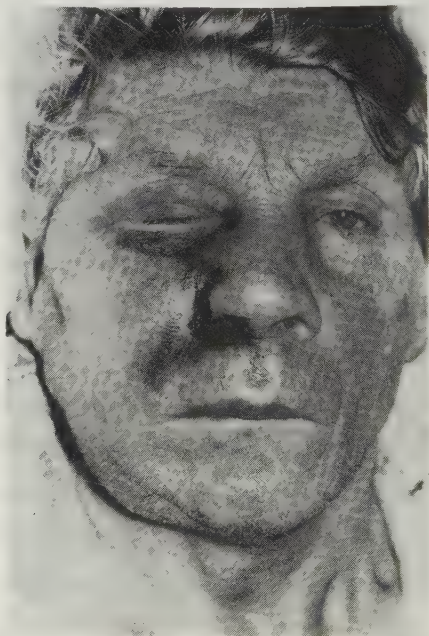


Abb.17: Extraoraler Befund zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Am 10.2. sind die Temperaturen auf Normwerte gefallen. Eine nochmalige Ultraschalluntersuchung des Abdomens ergibt: Epigastrikum nicht vergrößert, keine Metastasen, Leber ohne Umbau. Nieren unauffällig, gleichfalls Milz. Choledochus nicht gestaut.

Eine konsiliarische neurochirurgische Untersuchung beschreibt den Patienten als in schlechtem Zustand. Eine Operation zur Beseitigung der Sinus cavernosus Thrombose sei kontraindiziert,

desgleichen Angiographie. Es wird die weitere antibiotische Behandlung mit Microcillin und Refobacin vorgeschlagen. Auch jetzt kommt es noch zu deutlichen Fieberschüben, mit Temperaturen von 38,6°C morgens, 38,0°C abends.

Nach Besserung des Allgemeinzustandes am 12.2. werden Probe-excisionen aus der Hautveränderung der rechten Wange, aus der Wangenmuskulatur entnommen. Die Begutachtung durch das hiesige pathologische Institut findet: Bündel quergestreifter Muskulatur mit weitgehend regelrechtem Aspekt. Reifes Fettgewebe dazwischen. Größere Blutgefäße sind nicht vorhanden, kaum entzündliche Veränderungen. Im entnommenen Hautpräparat ist die Oberfläche teilweise von Epidermis bedeckt. Im Randbereich ein exulcerierter Bezirk. Am Ulcusgrund Narbengewebe. Frischere entzündliche Veränderungen im Bereich des Ulcus werden nicht nachgewiesen. In den an die Ulceration angrenzenden Cutisanteilen zeigt das Corium eine deutliche Faservermehrung, sowie entzündliche Infiltrate. Nekrotisierende Gefäßveränderungen sind hier nicht nachweisbar. Die Beurteilung lautet: 1.Unauffälliges Muskelgewebe ; 2. Hautpräparat mit randständigem Ulcus, sowie Fibrose und chronisch entzündlichen Infiltraten der benachbarten Cutis. Eine nekrotisierende Angiitis kann am vorliegenden Material nicht nachgewiesen werden, so daß zu Periarteriitis nodosa, Wegenerscher Granulomatose nicht schlüssig Stellung genommen werden kann.Kein Anhalt für Malignität.

Die röntgenologische Untersuchung des Schädels, sowie der Nasennebenhöhlen zeigt die rechte Kieferhöhle weichteildicht verschattet, wobei eine unscharfe Begrenzung nach cranial und la-

teral gegeben ist. Der Prozeß wird hoch verdächtig als tumorös angesehen, jedoch käme auch ein entzündlicher Prozeß mit Knochenbeteiligung in Frage. Tomographisch ist die Nebenhöhlenprojektion in allen Schichten rechts inhomogen, kaudal stärker als cranial verschattet. Die knöcherne Begrenzung ist cranial intakt, nach lateral und medial unscharf. Entzündliche oder tumoröse Genese des Prozesses wird angenommen.

Eine am 15.2. durchgeführte Sternalpunktion ist im Ausstrich extrem zellarm, eine eingehende Differenzierung nicht möglich. Jedoch können keine pathologischen Zellen nachgewiesen werden.

Eine neuerliche Untersuchung der Hautveränderungen des Gesichtes findet am 16.2. dermatologischerseits statt. Jetzt werden die Gesichtsveränderungen als eindeutig hämorrhagische Nekrose der rechten Wange mit keinerlei Zeichen für Melanom angesehen. Die Gesichtsschwellung sei rückläufig, die Umgebung aber noch entzündlich verändert. Im Bereich des rechten Augenwinkels, sowie nasolabial entleere sich ein trüb-gelbliches Sekret mit fötidem Geruch. Mit Sicherheit liege kein Hauttumor, sondern eine Gangrän mit völliger Nekrotisierung des größten Teiles der rechten Gesichtshälfte vor. Die Ursache sei absolut unklar. Arterieller Verschuß durch Tumor im Bereich des rechten Oberkiefers wird diskutiert. Fortschreitende bakterielle Gangrän im Sinne der Noma wird differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen. Auch an Wegenersche Granulomatose sei zu denken. Abstriche zur Erregeranzüchtung, Resistenzbestimmung werden empfohlen. Spezifische Therapie sei vor Klärung der Ätiologie jedoch

nicht möglich, Applikation von Leukasekegeln, Puderbehandlung sei bis dahin angezeigt.

Klinisch schreitet die Nekrose schnell weiter, ein zunehmender Gesichtsweichteildefekt entsteht. Der Patient nimmt stark an Gewicht ab, wiegt nur noch 76,5 kg. Die Temperaturen liegen im Normbereich. Die Elektrophorese zeigt bei 6,1 g% Gesamteiweiß Albumin 38,5 %, α_1 10,8 %, α_2 15,5 %, β 8,5 %, γ 29,4 %. Virus-KBR auf Herpes simplex, weiterhin Varizellen nicht erhöht, Rheumafaktoren im Normbereich. Der klinische Rückgang des Ikterus ist auch laborchemisch zu verfolgen. Die i.v.-Galle ist unauffällig. Antinukleäre Faktoren, Autoantikörper sind negativ. Das Sputum zeigt keinen Hinweis auf säurefeste Stäbchen.

Zum Ausschluß einer Wegenerschen Granulomatose wird eine Thoraxdurchleuchtung, ein i.v.-Urogramm durchgeführt, beide sind ohne pathologischen Befund. Gleichfalls ist eine Nebenhöhlenendoskopie ohne Hinweis auf granulomatöse Ulcerationen. Unter der Maßgabe einer Wegenerschen Granulomatose werden 200 mg Imurek, sowie 50 mg Cortison verabreicht. Sie zeigen jedoch auf die weitere nekrotisierende Gangrän kaum Einfluß. Ein Ulcus zur rechten Kieferhöhle unter Verlust des Nasenflügels, Anteilen der rechten Oberlippe entsteht.

Anläßlich einer kiefergesichtschirurgischen konsiliarischen Untersuchung am 22.2.1978 bei weiterer rapider Progression des nekrotisierenden Prozesses wird die Diagnose eines Granuloma gangraenescens gestellt. Differentialdiagnostisch soll eine Wegenersche Granulomatose ausgeschlossen werden. Therapeutisch sei die Radiatio am erfolgversprechensten (persönliche Mitteilung Prof.Dr.Dr.Schmidseder).

Der Patient wird daraufhin unter der Diagnose Granuloma gangraenescens in der hiesigen Strahlenklinik, Direktor Prof.Dr. Diethelm, am 23.2. vorgestellt, wo mit einer Radiatio begonnen wird. Gleichzeitig wird auch die immunsuppressive Behandlung mit Imurek 200 mg/die fortgesetzt. Cortison 50 mg/die wird weiter verabreicht.

Am 10.3. wiegt der Patient 73,5 kg, hat bei Radiatio, immunsuppressiver Therapie weiter abgenommen. Er erhält Humanalbumin. Ein Wundabstrich aus dem nekrotischen Bezirk ergibt das Wachstum von Sproßpilzen, sowie Staphylococcus albus.

Am 28.3.wird die Radiatio beendet. Der Patient hat vom 23.2. bis dahin eine Radiatio der rechten Gesichtshälfte bis zu einer Gesamtherddosis von 5000 rad teils unter Halbtiefentherapiebedingungen (120 KV, 12 Amp, Filter 4 mm Aluminium, Fokusabstand 40 cm), teils mit Kobalt 60 Einheit erhalten. Das rechte Auge wurde durch Einbringen einer Goldschale geschützt, der linke Unterkiefer durch Bleisatelliten aus dem Strahlengang ausgespart. Unter dieser Therapie kommt es zu einer raschen Eintrocknung des gangraeneszierenden, nekrotisierenden Krankheitsprozesses unter Defektbildung im Bereich der rechten Oberlippe, Wange, Nase. Ein Ektropium des rechten Unterlides habe sich gebildet. Der Prozeß sei jetzt stationär.

Am 11.4. wird der Patient zur plastischen Rekonstruktion des Gesichtsweichteildefektes in die hiesige Hals-Nasen-Ohren-Klinik verlegt. Der Arztbrief der II.Medizinischen Klinik hält einen Zustand nach antibiotischer, immunsuppressiver, radiotherapeutischer Behandlung eines Granuloma gangraenescens der rechten Gesichtshälfte fest. Weiter besteht ein Zustand nach Behandlung einer coronaren Herzkrankheit mit absoluter Arrhyth-

mie bei Vorhofflimmern, rekompensierter Herzinsuffizienz. Zustand nach Cholecystektomie mit unklarem Ikterus. Das Befinden des Patienten habe sich zunehmend gebessert, orale Nahrungsaufnahme sei wieder möglich gewesen. Der Patient sei jetzt zunehmend mobil, fühle sich wohl. Rekonstruktion des Gesichtsfektes sei angezeigt.

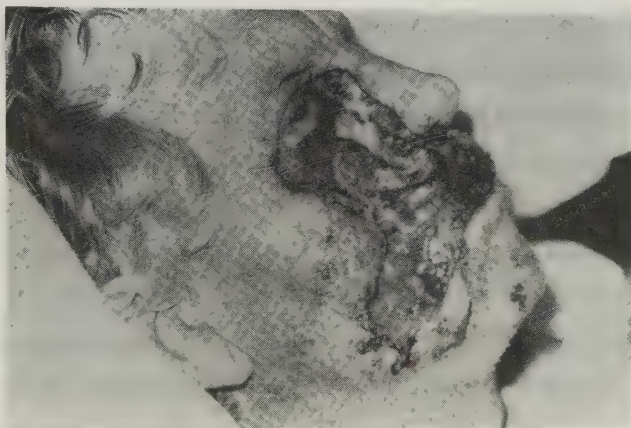


Abb.18: Extraoraler Befund zum Zeitpunkt des Krankheitsstillstandes nach Radiatio

Der Patient befindet sich bis heute in Betreuung der Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Klinik, fühle sich wohl, sei beschwerdefrei. Die plastische Rekonstruktion ist abgeschlossen, Hinweise auf ein lokales Rezidiv liegen bis heute nicht vor. Gleichfalls ist eine systemische Erkrankung ausgeschlossen. (persönliche Mitteilung Prof.Dr.Collo).

VII. Diskussion

Die Seltenheit des Granuloma gangraenescens bringt es mit sich, daß bis heute eine große Unsicherheit in seiner Erkennung, vor allem Behandlung besteht. Nach Walton (1959) sind seit der Erstbeschreibung der Erkrankung 1897 durch P. McBride mehr als 300 Fälle veröffentlicht. Diese Zahl wird jedoch von Levan (1953), der 70 typische Fälle findet, von Mills (1958), der 86 Fälle aus Veröffentlichungen zusammenstellt, nicht bestätigt. Auch Blatt et al. (1959) finden nur 124 Erkrankungen, Neuss (1956) 165 Beschreibungen. Gleichfalls können Altenburger, Pfeiffer (1962) nur 162 in typischer Weise Erkrankte aus der Literatur zusammentragen.

Um den Verlauf der 3 untersuchten Granuloma gangraenescens Erkrankungen mit anderen veröffentlichten Fällen vergleichen zu können, werden aus der erreichbaren Literatur 152 typische Verläufe ausgewählt. Folgende Kriterien wurden dabei berücksichtigt:

- a) circumscripte lokale Ausbreitung der gangränösen granulomatösen Erkrankung. Fehlende Lymphknotenbeteiligung.
 - b) typischer Krankheitsverlauf in 3 Phasen.
 - c) krankheitsunspezifische Histologie und Bakteriologie.
 - d) differentialdiagnostischer Ausschluß anderer Erkrankungen.
- Weiter mitgeteilte Fälle scheiden aus der Betrachtung aus, da andere Krankheitsbilder wie spezifisch infektiöse Prozesse, Tumoren unter dem Namen Granuloma gangraenescens veröffentlicht werden. Sie zeigen zeitweise ähnlichen Verlauf, können jedoch pathohistologisch anderen Erkrankungen zugeordnet werden. Auch atypische Krankheitsverläufe, ohne mitgeteilte Pa-

thohistologie mit Metastasierung, Lymphknotenbeteiligung wurden nicht in die Betrachtung einbezogen.

Somit erhebt die Aufstellung der aus der Literatur entnommenen 152 Fälle keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Dies vor allem, da ein Vergleich der einzelnen Mitteilungen untereinander wegen der Inkonstanz der jeweils mitgeteilten Befunde nur äußerst schwierig, unvollständig möglich ist. Auch Köhn (1969) sieht die Bezeichnung Granuloma gangraenescens als Sammeltopf verschiedenster Krankheitsbilder, deren Gemeinsamkeit in der Destruktion des Nasen- und Gaumenbereiches besteht.

In 81 Publikationen vom Jahre 1929 ab an, nur 2 Veröffentlichungen liegen vorher, werden die 152 zusammengestellten Granuloma gangraenescens Fälle mitgeteilt. Bei einem Drittel ist jedoch der genaue Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns nicht vermerkt, so daß eine Aussage zu Erkrankungshäufung in einem bestimmten Zeitraum nicht gemacht werden kann. Die Erkrankung wird in den Jahren 1929 bis 1944 durchschnittlich 2 x jährlich beobachtet. Ein Maximum mit 54 Fällen liegt zwischen den Jahren 1945 bis 1956, ab 1957 werden insgesamt nur noch 11 Fälle mitgeteilt. Diese jährlichen Fallzahlen entsprechen denen von Neuss (1956), der 137 veröffentlichte Granuloma gangraenescens Fälle auswertet. Damit kann der Annahme von Levan (1953), Moore et al. (1951), Mills (1964) widersprochen werden, die von einer allgemeinen Zunahme der Erkrankung sprechen. Blatt et al. (1959) sehen diese eventuelle Zunahme der Erkrankung in der vermehrten Bekanntheit des Krankheitsbildes begründet, nicht in einem absoluten Anstieg der Fallzahlen.

Geographisch treten die untersuchten 152 Erkrankungen deut-

lich häufiger im anglo-amerikanischen Sprachraum auf. Hier werden fast 2/3 der Erkrankungen angetroffen (USA 49 Fälle, GB 41 Fälle). Aus dem deutschen Sprachraum (BRD, DDR, Österreich) werden 31 Fälle mitgeteilt. Vom skandinavischen Raum (Schweden, Finnland) sind 17 Fälle berichtet. Die übrigen Erkrankungen werden in Italien (5 Fälle), Frankreich (4 Fälle), UdSSR (2 Fälle), Ungarn und Spanien je ein Fall gesehen. Neuss (1956) findet 66 Fälle aus den USA, GB, 72 Fälle im deutschen, 13 Fälle im französischen, 7 Fälle im skandinavischen, 2 Fälle im italienischen, je einen im holländischen und japanischen Sprachgebiet.

Bei den 152 untersuchten an Granuloma gangraenescens erkrankten Patienten handelt es sich um 99 Männer, 51 Frauen, 2 Fälle ohne Geschlechtsangabe. Hiermit ist eine Geschlechtsverteilung von Männern zu Frauen wie 2:1 gegeben. Gleiche Verteilung wird bei Neuss (1956), Blatt et al. (1959), Pindborg (1968) angegeben. Auch Andrä, Majewsky (1970) sehen Männer häufiger erkrankt. In den mitgeteilten Fallberichten konnte eine gleiche Geschlechtsverteilung beobachtet werden.

Folgende Alters- und Geschlechtsverteilung der 152 aus der Literatur zusammengestellten Fälle ergibt sich:

Alter	0-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45
männl.	1	3	4	3	12	10	11	11
weibl.	2	1	2	7	5	3	5	5
Summe	3	4	6	10	17	13	16	16
Alter	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85
männl.	11	12	11	4	3	-	-	1
weibl.	9	4	4	3	1	2	-	-
Summe	20	16	15	7	4	2	-	1

Tab. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der 152 Fälle

Das Erkrankungsalter ist in 2 Fällen nicht bekannt. Bei den männlichen Patienten liegt eine konstant hohe Erkrankung zwischen dem 26. und 60. Lebensjahr vor. Gleiches gilt für die weiblichen zwischen dem 26. und 45. Lebensjahr, wobei jedoch die Erkrankungsgipfel zwischen dem 21. und 25. und dem 46. und 50. Lebensjahr zu liegen scheinen. Insgesamt ist die größte Erkrankungshäufigkeit bei Männern und Frauen zwischen dem 46. und 50. Lebensjahr anzutreffen. Nach dem 60. Lebensjahr sinkt die Zahl der Erkrankten rasch, wie auch eine Erkrankungswahrscheinlichkeit vor dem 20. Lebensjahr gering ist. Die eigenen Fallmitteilungen entsprechen dem Haupterkrankungsalter. Auch Neuss (1956) findet 45 % der Patienten zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Die prodromalen Beschwerden, bei 129 Patienten angegeben, sollen nach nasalen, oralen, facialen und allgemeinen Symptomen gegliedert werden, sie treten meist in Kombination auf.

So sind von seiten der Nase nach Häufigkeit geordnet: rezidivierende nasale Sekretion von wässriger, eitriger, fötider, blutiger Konsistenz angegeben (55x); nasale Obstruktion (36x); Ulcera im Bereich des Naseneingangs und des Septums (22x); intranasale Krustenbildungen (19x); rezidivierendes Nasenbluten (10x); chronische Sinusitiden (10x); Septumperforationen (7x); uncharakteristische Nasenschmerzen (6x); rezidivierende Nasenentzündung (4x).

An oralen Symptomen werden in der prodromalen Phase angetroffen: Gaumengeschwüre / Zahnfleischgeschwüre (30x); Gaumenschmerzen, die zu eventuellen Zahnextraktionen führen (20x); Gaumenperforationen (6x); Gaumenschwellungen (2x); Sequesterbildungen (3x).

An facialen Symptomen finden sich: unklare Gesichtsschwellung im Bereich der Wangen, der Nase, der Lider (38x); fötider Geruch von nasal oder oral (17x); Schwellungen im Bereich des medialen Augenwinkels mit Fistelbildungen (10x); einseitige bläuliche Gesichtsrötung oder schwärzliche Hautverfärbung (5x); Diplopie, Protrusio bulbi (5x).

An allgemeinen Symptomen sind: rezidivierendes Fieber (18x); Gewichtsverlust, reduzierter Allgemeinzustand (10x); Kopfschmerzen (6x) gegeben.

Bei den mitgeteilten Fallbeobachtungen sind solche uncharakteristischen Vorsymptome gleichfalls zu beobachten, wobei Gewichtsabnahme 3x, uncharakteristische Schmerzen 3x, ein Gaumenulcus 2x, schwärzliche Gesichtsverfärbung 1x, fötider Foe-tor 2x vorlagen. Gleiche Prodromalsymptome geben auch Stewart (1933), Heinermann (1938), Schmalix (1941) an.

Diese unspezifischen Beschwerden bestehen bei 115 Patienten, wo zeitliche Angaben vermerkt sind, durchschnittlich 10 Monate. Hierbei sind die Prodromalzeiten bei 81 Patienten zwischen 1 und 12 Monaten, bei 34 Patienten zwischen 13 Monaten und 7 Jahren dauernd. Ähnliche Prodromalzeiten sieht Stewart (1933), der einen Mittelwert von 12 Monaten angibt. Im Gegensatz dazu finden sich bei den mitgeteilten Fällen nur Prodromalzeiten von wenigen Wochen.

Die therapeutischen Bemühungen zur Behandlung dieser Beschwerden während der Prodromalzeit sind in 49 Fällen der untersuchten 152 bekannt. Sie gliedern sich in 24 chirurgische Eingriffe, wobei die Caldwell-Luc Operation deutlich im Vordergrund steht. 25mal werden Antibiotika verordnet. 10mal wird

eine Radiatio durchgeführt, die therapeutischen oder palliativen Dosen sind jedoch nicht angegeben, zum Krankheitsstillstand kommt es nicht. Daß es durch chirurgische Maßnahmen, manchmal auch Strahlenbehandlung zu schnellerer Progression der Erkrankung kam, berichten Kanas (1936), Altenburger, Pfeiffer (1962). Auch bei 2 der mitgeteilten Fälle konnten ulceröse Schleimhautveränderungen durch örtliche und systemische Therapiemaßnahmen nicht geheilt werden.

Die aktive Phase der Erkrankung wird mit Intensitätssteigerung der prodromalen Beschwerden, Progression der örtlichen Befunde erreicht. Zu diesem Zeitpunkt finden sich die Patienten meist zur Aufnahme in einer Klinik ein. Wurde in der prodromalen Phase eine Erkrankungsdauer von im Mittel 10 Monaten angetroffen, so findet sich jetzt bei 78 tödlich verlaufenden Erkrankungen mit Zeitangabe zur Dauer der aktiven Phase eine mittlere Verlaufszeit von 7,8 Monaten. Bei weiteren 18 Verstorbenen sind nähere Zeitangaben nicht gegeben. Im ersten mitgeteilten Fall verstirbt der Patient nach 4 Monaten Klinikaufenthalt. Walton (1960) nennt eine durchschnittliche Dauer der aktiven Phase von etwas weniger als einem Jahr.

Bei aus der Literatur ermittelten Patienten, deren Krankheit zum Stillstand kam, wird über die Dauer der Aktivphase eine Angabe von 4 Monaten bis zu 3 Jahren gemacht. Bei weiteren 32 Patienten, die zum Zeitpunkt der Fallveröffentlichung in klinischer Beobachtung standen, beträgt die Aktivphase und das rezidivfreie Intervall in den meisten Fällen 3 Jahre (7x). Kürzere Beobachtungszeiten sind jedoch die Regel. Für die

zweite Patientin der mitgeteilten Fallbeobachtungen ist eine Dauer der Aktivphase von 14 Monaten anzusetzen, das rezidivfreie Intervall beträgt 7 Jahre. Beim dritten Patienten dauerte die 2.Phase 3,5 Monate, er ist jetzt 2 1/2 Jahre rezidivfrei.

Unter den Beschwerden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sind bei den 152 untersuchten Patienten wiederum solche von seiten der Nase, des Gaumens, von Befunden im Gesichtsbereich zu trennen. Sie treten isoliert, sowie in Kombination auf, so daß nur eine absolute Häufigkeit ohne Fallbezug angegeben werden kann, wobei Mitteilungen nicht überall vorliegen.

Von seiten der Nase werden: krustige Obstruktion, eitrig fötide serosanguinöse Nasensekretion 36x beobachtet. Granulomatöse Ulcera des Nasenseptums, des Nasenbodens, Septumperforation, Knorpel-, Knochen-, Sequesterbildungen werden 37x gesehen.

Schleimhautschwellungen des Gaumens, Rötungen desselben, unklare Schmerzensationen finden sich 5x. Gaumenulcera, Perforationen, Sequesterbildungen 7x.

Die im Gesicht lokalisierten Beschwerden werden als Schwellung, bläulich livide, schwärzliche Hautverfärbung, rezidivierende Schmerzen 35x angegeben. Gesichtsweichteildefekte sind im Wangen-, Nasen-, Unterlidbereich zum Zeitpunkt der Aufnahme 11x vorhanden.

An allgemeinen Symptomen ist ein Gewichtsverlust bei 21 Patienten, Temperaturerhöhung, Fieber 66x vermerkt.

Die drei mitgeteilten Fälle unterscheiden sich hinsichtlich der Beschwerdesymptomatik zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht. So sind unklare rezidivierende Schmerzen im Gau-

men, Kopfschmerzen, therapieresistente Gaumenulcera, in einem Fall eine schwärzliche Wangenhautverfärbung vorhanden. Gewichtsverlust wird stets beobachtet, Fieber jedoch nur einmal. Ähnliche Beschwerdebilder zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme finden Kanas (1936), Hesse (1941), Hoover (1941), Schmalix (1941), Hargrove et al. (1946), Mills (1964).

Die Röntgenbefunde vom Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes werden von 61 der 152 Patienten mitgeteilt. Hierbei ist der Befund der einseitigen Kieferhöhlenverschattung 45 mal anzutreffen. Knochenarrosionen werden 11 mal gesehen, 5 mal ist der Röntgenbefund unauffällig. Die Beachtung solcher Befunde betonen Geist, Mullen (1953), Breckenridge et al. (1954), Blatt et al. (1959).

Auch die laborchemischen Untersuchungen werden selten mitgeteilt. So ist die BKS 27 mal als erhöht vermerkt, ohne weitere Verlaufsangabe. Eine Anämie ist 16 mal angegeben. Daß die BKS in jedem Fall erhöht sei, betonen Andrä, Majewsky (1970).

Die Anzüchtung der Wundkeime ergibt in 20 Fällen eine Monobesiedlung, mehrere Keime werden in 65 Fällen vermerkt. Im einzelnen sind Staphylokokken ohne Differenzierung 15 mal, Staphylokokkus albus 9 mal, Staphylokokkus aureus 23 mal zu differenzieren. Streptokokken ohne Differenzierung werden 19 mal, haemolytische Streptokokken 20 mal, Streptokokkus viridans 6 mal gesehen. Gram-positive Kokken sind 31 mal, gram-negative Bakterien 43 mal, Pilze 13 mal auf den Ulcera vorhanden. Andrä, Majewsky (1970) sehen gleichfalls dieses bunte Bild der Mischinfektion, das sich auch in den 3 beschriebenen Fällen bestätigt. Auch Altenburger, Pfeiffer (1962) können kei-

ne spezifischen Erreger differenzieren.

Die bei den mitgeteilten Fällen angetroffenen röntgenologischen, laborchemischen, bakteriologischen Befunde gleichen den in der Literatur mitgeteilten.

Bei den 152 Fällen ist eine Gaumenbeteiligung im Sinne von Ulceration, Perforation, Sequestrierung, Schmerzen, sowie Schwellung bei 100 Patienten gegeben, somit $\frac{2}{3}$ der Fälle. Diesen Befund bestätigt Ah Moo (1967), der betont, daß im Verlaufe der Erkrankung fast stets eine intraorale und auch extraorale Beteiligung anzutreffen sei. Schürmann et al. (1966) kann damit widersprochen werden, da sie nur in 20 % den Gaumen als Ausgangspunkt der Erkrankung sehen. Damit ist auch Mills' (1964) und Waltons (1959) Aussage anzufechten, die in 70 % nasale Erstausbreitung feststellen. Eine stete Gaumenbeteiligung kann auch an den eigenen 3 Fällen nachgewiesen werden (3 mal).

Von den 152 zusammengestellten Patienten versterben 96, 56 überleben. Die durchgeführten therapeutischen Maßnahmen sind bei 139 Patienten angegeben. Sie wurden hinsichtlich ihres Effektes auf das Krankheitsgeschehen untersucht. Hierbei zeigte sich, daß lokale Maßnahmen, chirurgische Intervention, systemische, antibiotische Behandlung, roborierende Maßnahmen in der Therapie kaum erfolgversprechend sind. Die Mißerfolgsquote dieser Behandlungsmethoden liegt bei 80-100 % (lokale Maßnahmen 92,5 %, chirurgische Maßnahmen 87,5 %, Antibiotikabehandlung 83 % Mißerfolg). Die Ineffektivität antibiotischer, lokaler Therapie führt auch Alexander (1959) an. Einen günstigeren Effekt auf die Krankheitsprogression zeigt

die Gabe von ACTH, wobei in 55 % der Fälle Remissionen, manchmal Krankheitsstillstand beobachtet werden. Unter der Gabe von Cortison ist dieser Effekt bei 63 % der Patienten gegeben. Von Remissionen bei gleicher Behandlung berichten auch Williams, Hochfilzer (1950), Moore et al. (1951), Hagens et al. (1953), Hultberg et al. (1957), Byrd et al. (1969), Andrä, Majewsky (1970). Auch Woodburn, Harris (1951) halten die Cortisontherapie für die effektivste Maßnahme. Alexander (1954) kann jedoch nur an einen palliativen Charakter der ACTH- und Cortisontherapie glauben.

Cytostatika werden im untersuchten Krankengut nur in 6 Fällen verabreicht, so daß der Therapieerfolg in 2 Fällen nicht als aussagekräftig gewertet werden kann. Nach Nahum, Leden (1963), Leden, Schiff (1964) führten vereinzelte Versuche der Behandlung des Granuloma gangraenescens mittels Cytostatika zu Remissionen (MTX, 5-Fluouracil). Hierbei wurde die intraarterielle Applikation der Substanzen, wie sie auch bei Scheunemann (1966) für die Chemotherapie inoperabler maligner Tumoren im Kiefer-, Gesichtsbereich vorgeschlagen wurde, gewählt. Heilungen unter MTX-Dauertherapie kann Leden (1965) nicht beobachten. Auch bei 2 der mitgeteilten Fälle wurde eine cytostatische Therapie eingeleitet, die jedoch beim ersten Patienten wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden mußte. Beim dritten Patienten kann deren Behandlungserfolg nicht kontrolliert werden, da gleichzeitig eine Strahlenbehandlung stattfindet.

Die höchste Effektivität bei der Behandlung eines Granuloma gangraenescens wird durch die Strahlenbehandlung erzielt. Bei

65 % der Patienten kommt es zu Krankheitsstillstand oder Heilung. Insgesamt werden von den 152 Patienten 98 bestrahlt. Bei 50 dieser finden sich Angaben über die verabreichte Dosis. Vergleicht man bei diesen Fällen die verabreichte Dosis hinsichtlich Bestrahlungserfolg mit solchen ohne Erfolg, so zeigt sich, daß Patienten, die weniger als 3000 rad erhielten, genau so oft geheilt werden wie solche, die mehr als 3000 rad erhielten. Damit scheint die verabreichte Dosis für den Heilungserfolg nicht ausschlaggebend zu sein. So glauben auch Heinermann (1938), McCart (1950) und Dahm, Meyer zum Gottesberge (1950), daß der Erfolg der Radiotherapie primär vom Zeitpunkt der Anwendung abhängt, weniger von der Dosis. Letztere sollte im frühen Krankheitsstadium beginnen. Daß selbst eine Beschleunigung des Krankheitsverlaufes durch Strahlentherapie einsetzen kann, betonen Lewy (1938), Hoover (1941), Blatt et al. (1959). Diese Krankheitsverschlimmerung kann bei den aus der Literatur zusammengestellten Fällen unter Röntgenbestrahlung in 5 %, durch chirurgische Maßnahmen in 4 % der Fälle beobachtet werden.

Betrachtet man jetzt gesondert die Therapie bei den 56 Überlebenden Patienten (2 Fälle ohne eingehende Therapiebeschreibung), so zeigt sich ein völlig anderes Bild. Hier kann die Effektivität der Strahlenbehandlung nicht mehr angezweifelt werden, da lediglich bei 17 % der Erkrankten ein fraglicher Bestrahlungserfolg berichtet wird. Mißerfolg der Strahlentherapie wird bei diesen Patienten nicht beobachtet. Chirurgische Maßnahmen haben hier ebenfalls eine bessere Prognose, 40 % Erfolg werden angegeben. Cortison und ACTH-Therapie schneiden ungünstiger ab, sind nur noch in 20, 29 % erfolgreich. Bei

Antibiotikatherapie liegt der Wert in etwa gleich, sie ist nur in 15 % krankheitsbeeinflussend.

Art der durchgeführten Therapie	Jeweiliger Therapieerfolg in % bei	
	139 Patienten (85 Verstorbene u. 54 Überlebende)	54 Überlebenden
lokal	7,5	-
chirurgisch	12,5	40
antibiotisch	17	15
ACTH	55	20
Cortison	63	29
Zytostatika	(2 Fälle von 6)	-
Radiatio	65	83

Tab.2: Erfolg der unterschiedlichen Therapieformen bei 139 aus der Literatur entnommener Fälle von Granuloma gangraenescens

30 mal wird bei diesen Patienten eine Strahlenbehandlung durchgeführt. 27 mal ist die Bestrahlungsdosis angegeben, wobei der Heilungserfolg im mittleren Dosisbereich von 1000 bis 3000 rad am häufigsten ist (13 mal). Höhere Dosen, sowie geringere haben je 7 mal dieses Ergebnis.

Die Meinungen hinsichtlich der zu verabreichenden Strahlendosen in der Behandlung des Granuloma gangraenescens gehen weit auseinander. So fordern Ellis (1955 u. 1957), Glass (1955), Walton (1959), Dixon (1960), Ardouin (1964) eine niedrig dosierte Radiatio. Letztere könne im Falle der weiteren Progression der Erkrankung zu höheren Dosen ergänzt werden. Die Anwendung von Tumordosen im Hinblick auf die infauste Prognose empfehlen Greifenstein (1937), Bergquist, Koch (1949),

Fleck (1958), Altenburger, Pfeiffer (1962). Dahm, Meyer zum Gottesberge (1950) sehen Erfolge bei fraktionierter Strahlenbehandlung, wobei hohe Dosen erreicht werden.

Gertler et al. (1956) geben an, daß das Granuloma gangraenescens den Gesetzen der Entzündungsbestrahlung folge, jedoch eine große Schwankungsbreite in der Strahlensensibilität besitze.

Während die Strahlenbehandlung meist ohne weitere adjuvante Therapie gute Behandlungsergebnisse verzeichnet, sind die Erfolge der chirurgischen Maßnahmen meist nur in Verbindung mit der Radiatio zu erzielen. Gleiches konnte auch beim zweiten mitgeteilten Fall beobachtet werden, wo eine Gaumenteilresektion mit anschließender Radiatio zum Krankheitsstillstand führte.

Diese Therapiekombination im frühen Krankheitsstadium durchgeführt, um größere Defektbildungen zu vermeiden, halten Zitka (1953), Mills (1958), Mehnert (1960) für erfolgversprechend. Hultberg et al. (1957), Neuss (1960) kombinieren in der Behandlung Cortison, ACTH mit einer Bestrahlung in hohen Dosen, sehen Therapieerfolge. Mit einer kombinierten Behandlung mit Strahlen und Antibiotika hat Paterson (1956) Heilung beobachtet.

Trotz intensiver therapeutischer Maßnahmen sterben 96 der 152 an Granuloma gangraenescens erkrankten Patienten (63 %). An unmittelbaren Todesursachen werden die Kachexie (29x), die Arrosionsblutung (16x) gesehen. Weiter ist die Bronchopneumonie 13 mal, die Sepsis 12 mal, eine Meningitis 8 mal, Herzversagen 3 mal angegeben (bei 15 Patienten keine näheren Angaben). Gleiche Todesursachen sehen Stewart (1933), Schütz (1938), Hesse (1941), Friedmann (1964), Mills (1964), Andrä, Majewsky (1970).

Die 152 untersuchten Fälle wurden publiziert von:

Ah Moo,1967; Alexander,1954; Alexander,1959; Altenburger, Pfeiffer,1962; Andrä, Majewsky, 1970; Ardouin,1964 in Friedmann, 1964; Arrowsmith,1921; Becker et al.,1957; Berendes, 1934; Bergquist, Koch,1949; Blatt et al.,1959; Brandt,1954; Breckenridge et al.,1954; McBride,1897; Brück,1936; Burston, 1959; Byrd et al.,1969; Chatellier,1929; Dahm, Meyer zum Gottesberge,1950; Dallera, Pagnacco, 1969; Derischanoff,1932; McDonald et al.,1965; Ellis, 1955; Esposito et al.,1962;Fleck, 1958; Friedmann,1955; Geist, Mullen,1953; Gertler et al.,1956; Glass,1955; Greifenstein,1937; Hagens et al.,1953;Hargrove et al.,1946; Hesse,1941; Hoover,1941; Howell,1955;Howells, 1955; Hultberg et al.,1957; Isbell,1943;Joisten,1937;Kraus, 1929; Lane, Dodd,1955; Leden, Schiff, 1964; Leroux et al,1956; Levan, 1953; Levitt,1955; Lewy,1938; Lierle,1942;Mehnert,1960; Mills,1958; Moritz,1939; Moulonguet, Letellier,1952;Myerson, 1933; Neuss,1956; Omerod, Friedmann,1951; Paterson,1956;Peine 1970; Pfister,1951; Piquet, Tuppin,1951; Pirroda, Guenzi, 1950; Rasmussen,1945; Ricci,1957; Schmalix,1941; Schütz,1938; Schwab,1950; Siirala,1946; Sneddon,Colquhoun,1952; Spear, Walker,1956; Stewart,1933; Sturm,1934; Szabo,1965; Tischnenko et al.,1936; Toma,1968; Vavrejn et al.,1965;Vilanova, Pinol, 1954;Walton,1959; Weissfeld,1969; Werner,1974; Williams,1949; Williams, Hochfilzer,1950; Woodburn, Harris,1951;Woods, in Stewart,1933; Zitka,1953.

VIII. Zusammenfassung

Anlässlich der Beobachtung von 3 Granuloma gangraenescens Fällen an der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Universitätsklinik Mainz in den Jahren 1972, 1973, 1978 soll ein Beitrag zu diesem seltenen Krankheitsbild gegeben werden.

Anhand der Literatur wird einleitend über Ätiologie, Klinik, Therapie des Granuloma gangraenescens berichtet.

Bisher publizierte typische Krankheitsverläufe werden anhand der mitgeteilten Fallberichte nachuntersucht, mit den eigenen Beobachtungen verglichen, wobei sich folgende Ergebnisse zeigen: 1. Seit der Erstbeschreibung (1897) sind nach eigenen Ermittlungen 152 typische Krankheitsverläufe veröffentlicht worden. Weitere Berichte publizieren autoptisch andere Krankheitsbilder unter dem Namen 'Granuloma gangraenescens'.

2. Eine Zunahme der an Granuloma gangraenescens Erkrankten liegt nicht vor.

3. 2/3 der Granuloma gangraenescens Fälle werden im anglo-amerikanischen Sprachraum angetroffen.

4. Die Geschlechtsverteilung ist von Männern zu Frauen wie 2:1. Insgesamt ist die größte Erkrankungswahrscheinlichkeit zwischen dem 46. und 50. Lebensjahr anzutreffen.

5. Die prodromalen Beschwerden sind uncharakteristisch, wobei rezidivierender nasaler Sekretion, Obstruktion, unklaren Schwellungen, therapieresistenten Ulcera im Nasen-, Gaumenbereich besondere Beachtung geschenkt werden sollte.

Die Prodromalzeit verläuft durchschnittlich in 10 Monaten.

6. Die Dauer der aktiven Krankheitsphase bei den tödlich endenden Erkrankungen beträgt im Schnitt 7,8 Monate.

Bei den lebenden Patienten sind Verlaufszeiten von einigen Monaten bis zu 3 Jahren zu beobachten.

Zu Beginn der zweiten Krankheitsphase ist eine Verstärkung der prodromalen Beschwerden, bei der Hälfte der Patienten ein steter Gewichtsverlust zu verzeichnen. Die laborchemischen, wie die röntgenologischen und mikrobiellen Befunde sind unspezifisch.

7. Eine Gaumenbeteiligung findet sich im Gegensatz zu Literaturangaben in 2/3 der Fälle (100 mal).

8. In der Therapie des Gesamtpatientenkollektivs sind lokale Maßnahmen, chirurgische Intervention, antibiotische Behandlung äußerst ineffektiv (80-100 %). Krankheitsremissionen, manchmal - stillstand werden unter der Gabe von ACTH und Cortison beobachtet (55%, 63%). Cytostatika sollen zu Remissionen führen (insgesamt nur 2 Fälle). Strahlentherapie besitzt in der Behandlung des Granuloma gangraenescens die größte Effektivität (65 %).

9. Bei den 56 überlebenden Patienten hatten chirurgische Maßnahmen in 40% der Fälle positiven Einfluß. Die Radiatio zeigt nur bei 17% der Erkrankten einen fraglichen Effekt, führt jedoch stets zur Remission. Eine Bestrahlungsdosis zwischen 1000 und 3000 rad ist am erfolgsversprechensten, kann bei Rezidiv wiederholt werden. Alle anderen therapeutischen Bemühungen sind nur in Kombination mit letzterer erfolgsversprechend.

10. Fast 2/3 der Patienten (63 %) sterben. Meist wird als unmittelbare Todesursache Kachexie, Bronchopneumonie, Sepsis gesehen.

- Becker,W.;Diemer,K.;Matzker,J. Zum Krankheitsbild des malignen Granuloms,
Zschr.Laryngol.Rhinol. 36(1957) 66
- Berendes,J. Granuloma gangränescens,
Mün.Med.Wschr. 81(1934) 2005
- Berendes,J. Der Epipharynx als primärer Sitz der Lymphogranulomatose,
Arch.Ohren-,Nasen- u.Kehlkopfheilk.141(1936)141
- Bergquist,B.;Koch,H. Contribution to the question of granuloma gangraenescens,
Acta oto-laryng.37(1949) 405
- Blatt,I.;Seltzer,H.;Rubin,P.;Fürstenberg,R.C.;Maxwell,J.;
Schull,W. Fatal granulomatosis of the respiratory tract,(Lethal midline granuloma-Wegener's granulomatose),
Arch.Otolaryng. 70(1959) 70)
- Bonne,C.;Lodder,J. Über eine eigentümliche, dem Lymphogranulom und der Mycosis fungoides verwandte Allgemeinerkrankung,
Beitrag path.Anat. 83(1929)521
- Bonne,C. Über Granuloma gangraenescens, ein tumorbildendes Granulom an der Nase,
Ref.Zbl.Hals-,Nasen-,Ohrenheilk.28(1937)183
- Brandt,U. Le granulome malin est-il une endomycose?,
Acta oto-laryng.44(1954) 139
- Breckenridge,R.;Wagers,A.J.;Baltzell,W.H. Lethal granuloma of the midline facial tissues - granuloma gangraenescens,
Ann.Otol.Rhinol.& Laryng.63(1954) 278

- Brehm,K.F. Granuloma faciale mit Eosinophilie,
Med.Diss.Halle 1955
- McBride,P. Photographs of a case of rapid destruction
of the nose and face,
Journ.Laryng.& Otol. 12(1897) 64
- Brück,R. Zu der Frage eigenartiger und seltener Ne-
krosen im Gesichtsschädelgebiet,
Med.Diss.Marburg 1936
- Burston,H.H. Lethal midline granuloma, is it a pathologi-
cal entity?,
Laryngoscope, 69(1959) 1
- Byrd,L.J.;Shearn,M.A.;Tu,W.H. Relationship of Lethal Midline
Granuloma to Wegener's Granulomatosis,
Arthritis and Rheumatism, 12(1969) 247
- McCallum,A.G. Sinusitis, Granuloma of the nose and peri-
arteriitis nodosa,
Journ.Laryng.& Otol.68(1954) 560
- McCart,H. Malignant granuloma of the nose,
Canad.Med.Ass.Journ. 63(1950) 357
- Chattelher,L. Sarco-lupus pernio mutilant et mortel,
Ann.Derm.Syph. 10(1929) 1213
- Churg,J.;Strauss,L. Allergic granulomatosis,allergic angi-
itis, and periarteriitis nodosa,
Amer.Journ.Path. 27(1951) 277
- Collins,E.M.;Schmale,J.;Kiersch,T.A. Chronic disseminated
histiocytosis X-treated with vinblastine
sulfate and prednisone,
Oral Surg.Med.Path.38(1974) 388

- Collo,D. persönliche Mitteilung,
Hals-,Nasen-,Ohrenklinik Universität Mainz
- Dahm,M.;Meyer zum Gottesberge,A. Über neue Erfahrungen bei
der Strahlenbehandlung des Granuloma gangrae-
nescens,
Zbl.f.Hals-,Nasen-,Ohrenheilk.42(1950) 329
- Dahm,M.;Meyer zum Gottesberge,A. Über neue Erfahrungen bei
der Strahlenbehandlung des Granuloma gangrae-
nescens,
Strahlentherapie 81(1950) 63
- Dallera,P.;Pagnacco,A. Su due casi di granuloma gangrae-
nescens,
Riv.Ital.Stomat. 24(1969) 1001
- Derischanoff,S. Granuloma gangraenescens,
Arch.Dermat.u.Syph. 164(1932) 756
- Dixon,R. Lethal midline granuloma,
Journ.Chron.Dis.12(1960) 417
- McDonald,K.;Sherrer,E.L.;Schwartz,D.S. Lethal midline granu-
loma: report of a case,
Journ.Oral Surg.23(1965) 514
- Drury,M.I.;Hickey,M.D.;Malone,J.P. A case of polyarteriitis
nodosa treated with cortisone,
Brit.Med.Journ. 2(1951) 1487
- Eigler,G.;Koch,I. Weitere Erfahrungen über das klinische
und histologische Bild der Retothelsarkome,
Arch.Ohren-,Nasen- und Kehlkopfheilk.
144(1938) 156
- Eigler,G. Über die Beziehung des malignen Granuloms zu
den echten Geschwülsten,
Arch.Ohren-,Nasen-,Kehlpopfheilk.159(1951) 414

- Ellis,M. Malignant granuloma of the nose,
Brit.Med.Journ. 1(1955) 1251
- Ellis,M. Malignant granuloma of the nose,
Am.Otol. 66(1957) 1002
- El-Zind,M.M.H. Kasuistischer Beitrag zur Wegenerschen Granu-
lomatose (Beobachtungen an 6 intravital diag-
nostizierten Erkrankungen),
Med.Diss.Freiburg 1973
- Esposito,S.;Ferrari-Parabita,G.;Buscarini,L. Il problema
eziologico e patogenetico del granuloma gan-
graenescens (Ricerche istologiche e biochimiche)
Minerva Stomat. 11(1962) 568
- Fahey,J.L.;Leonard,E.;Churg,J.;Godman,G. Wegener's Granulo-
matosis,
AmJourn.Med.17(1954) 168
- Faria,J.L.de;Cutin,M;Morgante,P.;Ferri,R.G. Malignant granu-
loma of the face,
Arch.Otolaryng.65(1957) 255
- Fienberg,R. Necrotizing granulomatosis and angiitis of
the lungs,
Am.Journ.Clin.Path. 23(1953) 413
- Fleck,F. Beobachtungen an Hand eines weiteren Falles
von Granuloma gangraenescens der Nase,beson-
ders in bakteriologischer und histologischer
Hinsicht,
Dermat.Wschr.Leipzig 137(1958) 305
- Franke,H.;Sprenger,W. Seltene Erscheinungsformen der Lympho-
granulomatose und deren klinische Bedeutung,
Dtsch.Arch.Klin.Med. 193(1948) 489
- Friedmann,I. The pathology of malignant granuloma of the
nose,

- Journ.Laryng.& Otol. 69(1955) 331
- Friedmann,I. Midline granuloma,
Proc.Roy.Soc.Med. 57(1964) 289
- Geist,R.M.;Mullen,W.H. Roentgenologic aspects of lethal
granulomatous ulceration of the midline facial
tissues,
Am.Journ.Roentgenol. 70(1953) 566
- Gertler,W.;Schimpf,A.;Pfeiffer,K. Zum granuloma gangrae-
nescens der Nase,
Dermat.Wschr. 134(1956) 1125
- Glass,E.J.G. Malignant Granuloma,
Journ.Laryng.& Otol.69(1955) 315
- Godman,G.C.;Churg,J. Wegener's granulomatosis,
Arch.Path. 58(1954) 533
- Greifenstein,A. Dauerheilung eines malignen Granuloms, nebst
einem differentialdiagnostischen Beitrag zur
Mycosis fungoides der Schleimhäute,
Arch.f.Ohren-,Nasen-,Kehlkopfheilk.143(1937)
315
- Hagens,E.W.;Parry,N.;Markson,D. Corticotropin (ACTH) in
lethal granuloma of the nose and face,
Arch.Otolaryng. 57(1953) 516
- Hall,I.S. Progressive ulcerative reticulosis of the
palate,
Journ.Laryngol.& Otol.49(1934) 35
- Hall,I.S. Case of malignant granuloma of the hard
palate,
Ref.Zbl.Hlas-,Nasen-,Ohrenheilk.22(1934) 604
- Hardt,N. Generalisierte eosinophile Granulomatose
mit Kieferbefall und endokrinen Störungen,

Zahnärztliche Welt 83(1974) 525

Hargrove,S.W.G.;Fodden,J.M.;Rhodes,A.J. Malignant granuloma,
The Lancet, London 2(1946) 596

Hargrove,S.W.G.;Fodden,J.M.;Rhodes,A.J. Malignant granuloma
of the nose,
Acta Oto-Laryng. 37(1949) 405

Heinermann,E. Das Granuloma gangraenescens und seine Be-
handlung mit Vitamin C und Röntgenstrahlen,
Mün.Med.Wschr. 85(1938) 2023

Hesse,B. Ein Fall von Granuloma gangraenescens,
Arch.f.Ohren-,Nasen-,Kehlkopfheilk.150(1941)175

Hoover,W.B. Granulomatous ulcer of the nose and face of
unknown cause, usually progressive, gangrenous
and fatal,
Arch.Oto-Laryng. 34(1941) 865

Howell,R.G. Median lethal granuloma of the face treated
by radiotherapy,
Proc.Roy.Soc.Med. 48(1955) 447

Howells,G.H. Malignant granuloma,
Journ.Laryng.& Otol. 69(1955) 309

Hultberg,S.;Koch,H.J.;Moberger,G.;Martensson,G. Malignant
Granuloma,
Acta radiol.,Stockholm, 47(1957)229

Hunger,H. Granuloma gangraenescens oder Retothelsarkom,
Arch.Ohren-,Nasen-u.Kehlkopfheilk.168(1956)466

Hustin,J.;Fievez,M.;Fievez,C. Considerations sur les infil-
trations plasmocytaires en pathologie orale,
Acta Stomat.belg. 69(1972) 467

Isbell,D. Chronic granulomatous ulcer of the nose of

- unknown cause,
Ann.Otol.Rhin.& Laryng.52(1943) 501
- Johnsson,S. A case of Wegener's granulomatosis,
Acta path.microbiol.scand. 25(1948) 573
- Joisten,E. Zwei ätiologisch unklare Fälle von gangrän-
necrierender Entzündung der Nase und des
Oberkiefer,
Zschr.f.Hals-,Nasen-,Ohrenheilk.41(1937) 105
- Kanas,S. Ein Fall von 'malignem Granulom'des Rachens,
Acta oto-laryng.,Stockholm,23(1936) 429
- Kindler,W. Retothelsarkom und Entzündung,
Arch.Ohren-,Nasen-,Kehlkopfheilk.146(1939) 70
- Knapp,E. Beitrag zur Behandlung des Granuloma gangrae-
nescens,
Beih.z.Zschr.Hals-,Nasen-,Ohrenheilk.1(1949) 320
- Köhn,K. Granuloma gangraenescens,in:Doerr,Seifert,
Uehlinger,Spez.path.Anatomie,4.Aufl.1969
- Korting,G.W. Therapie der Hautkrankheiten,2.Aufl.1970
- Kraus,E.J. Über drei Fälle einer eigenartigen Neubildung
der Nasen-,Rachen- und Mundhöhle,
Klin.Wschr. 8(1929) 933
- Kraus,E.J. Über ein eigenartiges Granulom der Nasen-,
Rachen- und Mundhöhle,
Zbl.Path.Erg.h. 46(1929) 43
- Lane,H.C.;Dodd,K. Idiopathic lethal granuloma of the nose
and face,
Pediatrics 16(1955) 461
- Lapp,H. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Patho-
genese und nosologischen Stellung des malignen Granuloms der Nase,

- Virchows Arch.path.Anat. 331(1958) 487
- Leden,H.v.;Schiff,M. Antimetabolite therapy in midline lethal granuloma,
Arch.Oto-Laryng. 80(1964) 460
- Leden,H.v. Arterielle Chemotherapie bei Granuloma gangraenescens,
Mschr.Ohrenheilk. 99(1965) 272
- Leroux-Robert,J.;de Brux,J.;Peuteuil,G.;Thibaut,G. "Granulome malin" palato ptérygosphénoïdal,
Ann.oto-laryng. 73(1956) 787
- Levan,N.E. Malignant granuloma of the face,
Arch.Derm.Syph. 68(1953) 187
- Levitt,W.M. The mysterious granuloma,
Brit.med.Journ. 2(1955) 621
- Lewy,A. A case of gangrenous osteomyelitis of the paranasal sinuses,
Arch.Oto-Laryng. 27(1938) 91
- Lierle,D.M. Chronic infectious granuloma of the nose,
Arch.Oto-Laryng. 36(1942) 940
- Lindsay,S.;Aggeler,P.M.;Lucia,S.P. Chronic granuloma associated with periarteriitis nodosa,
Amer.Journ.Path. 20(1944) 1057
- Mehnert,H. Ein Beitrag zum Krankheitsbild des Granuloma gangraenescens,
Dtsch.Zahnärztl.Zschr. 15(1960) 680
- Mills,C.P. Malignant granulomas of the nose and paranasal sinuses,
Journ.Laryng.& Otol. 72(1958) 849
- Mills,C.P. The clinical diagnosis of malignant granulomata and Wegener's granulomatosis,

- in:Friedmann,I.,Proc.Roy.Soc.Med.57(1964)297
- Milner,P.F. Nasal granuloma and periarteritis nodosa,
Brit.Med.Journ. 2(1955) 1597
- Mohr,U.;Emminger,E. Maligne Granulomatosen,
Zahnärztl.Prax. 22(1971) 73
- Moore,P.M.;Beard,E.E.;Thoburn,T.W.;Williams,H.L. Idiopathic
(lethal) granuloma of the midline facial
tissues treated with cortisone:report of a
case,
Laryngoscope 61(1951) 320
- Moritz,W. Malignes Granulom,
Zbl.Hals-,Nasen-,Ohrenheilk.31(1939) 429
- Moulonguet,A.;Letellier,C. Un cas de granulome malin médio
facial,
Ann.d'Oto-Laryngol. 69(1952) 74
- Myerson,M.C. Gangosa - Occurence in a white man,
Laryngoscope 43(1933) 394
- Nahum,A.M.;Leden,H.v. Regional chemotherapy of malignant
diseases of the head and neck,
TransactionsAmAcad.Ophtalmol.& Otolaryng.
67(1963) 209
- Neuss,O. Das Granuloma gangraenescens und seine Be-
ziehungen zur Periarteriitis nodosa,
Zschr.Laryng. 34(1955) 767
- Neuss,O. Das Granuloma gangraenescens (Wegenersche
Granulomatose), ein neues Mitglied des rheu-
matischen Formenkreises,
Zschr.Laryng. 35(1956) 210

- Neuss, O. Das Granuloma gangraenescens (Wegenersche Granulomatose), 'missing link' zwischen Kollagenosen und Retikuloendotheliosen sowie entzündlichen und echten Geschwüren,
Zschr.Laryng.Rhinol. 39(1960) 731
- Olesen, H.; Myschetzky, A. Periarteritis nodosa - A case, presumably caused by sulfonamides,
Acta Path.Microbiol.scand.26(1949) 142
- Ormerod, F.C.; Friedmann, I. A case of moniliasis,
Brit.Med.Journ. 2(1951) 1439
- Paterson, W. Malignant granuloma of the nose,
Acta Oto-Laryng. 46(1956) 43
- Peine, W. Granuloma gangraenescens,
Beihefte z.Zschr.f.Hls-, Nasen-, Ohrenheilk.
18(1970) 126
- Pfister, R.L. Granulomatous ulcer of the face. A report of a case,
Laryngoscope 61(1951) 937
- Pieczewski, Granuloma gangraenescens,
Zbl.Hals-, Nasen-, Ohrenheilk.41(1950) 174
- Pindborg, J.J. Atlas of Diseases of the Oral mucosa,
Copenhagen, 1968
- Piquet, J.; Tupin, M. Le granulome malin de la face et du pharynx,
Ann.oto-laryng. 68(1951) 451
- Pirodda, E.; Guenzi, L. Su alcuni aspetti clinici ed istologici dei mesenchimomi maligni della regione naso-mascellare (Contributo al problema del cosi detto "Granuloma gangraenescens"),
Oto-rino-laring.Ital. 19(1950) 81

- Rasmussen, H. Osteomyelitis necroticans faciei,
Acta oto-laryngologica 33(1945) 254
- Rawson, A.J.; Eyler, P.W.; Horn, R.C. Plasma cell tumors of the
upper respiratory tract - A clinico-pathologic study with emphasis on criteria for histologic diagnosis,
Amer. Journ. Path. 26(1950) 445
- Ricci, V. Il "granuloma gangraenescens" e i suoi rapporti con le malattie del collagene,
Minerva Otorinolaryng. 7(1957) 1
- Scheunemann, H. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur intraarteriellen Chemotherapie inoperabler maligner Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich,
München, 1966
- Schlittler, E. Über trophische postenzephalitische Geschwürsbildung der äußeren Nase und der Wange,
Schweiz. med. Wschr. 45(1929) 1121
- Schmalix, J. Beitrag zur Frage des Granuloma gangraenescens,
Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. 150(1941) 368
- Schmalix, J. Heilung eines Granuloma gangraenescens,
Arch. f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. 153(1943) 297
- Schmidseder, R. persönliche Mitteilung,
Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgische Klinik der Universität Mainz
- Schuermann, H.; Greither, A.; Hornstein, O. Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen,
München, Berlin, Wien, 3. Aufl. 1966

- Schütz,W. Verschiedene Formen von Gangrän der Nase und Nasennebenhöhlen,
Zschr.f.Hlas-,Nasen-,Ohrenheilk.44(1938)244
- Schulz,A.;Reuther,J.;Schuster,H.-H. Klinischer Beitrag zum Granuloma gangraenescens (Morbus Kraus),
Öst.Zschr.Stomat. 71(1974) 376
- Schwab,W. Ein Nachtrag zur Behandlung der entzündlichen Tumoren (Granuloma gangraenescens),
Zbl.Häls-,Nasen-,Ohrenheilk. 41(1950) 60
- Scott,J. ;Finch,L.D. Wegener's granulomatosis presenting as gingivitis,
Oral Surg.Med.Path.34(1972) 920
- Siirala,U. On phagedenic ulcers in the nasal area,
Acta oto-laryngologica 34(1946) 365
- Sneddon,I.B.;Colquhoun,J. Granulomatous ulcer of the nose treated with chloramphenicol,
Brit.Med.Journ.4753(1952) 298
- Sneddon,I.B. The differential diagnosis of granulomata of the nose and throat,
Proc.Roy.Soc.Med. 56(1963) 888
- Spear,G.;Walker,W. Lethal midline granuloma (granuloma gangraenescens) at autopsy,
Bull.John Hopkins' Hosp. 99(1956) 313
- Steigleder,G.K.;Elschner,H. Zur Diagnose des Granuloma faciale eosinophilicum,
Dermat.Wschr. 130(1954) 875
- Stewart,J.P. Progressive lethal granulomatous ulceration of the nose,
Journ.Laryng.& Otol.48(1933) 657

- Stewart, J.P. Progressive granulomatous ulceration of the
nose ending fatally,
Ref.Zbl.Hals-,Nasen-,Ohrenheilk. 22(1934) 604
- Stratton, H.J.M.; Price, T.M.L.; Skelton, M.O. Granuloma of the
nose and periarteritis nodosa,
Brit.Med.Journ. 1(1953) 127
- Sturm, F. Über Granuloma gangränescens,
Passow-Schäfers-Beitr. 31(1933-34) 114
- Szabo, C. Granuloma gangraenescens,
Zahnärztl.Welt/ Reform 66(1965) 604
- Thielemann, M.; Pieczewski, H. Ein Beitrag zur Frage des Granu-
loma gangränescens,
Zschr.Laryng.Rhinol.Otol. 29
- Tischnenko, A.; Kroitschik, A.; Kusnetz, M. Etude clinique du
granuloma gangraenescens,
Ann.Derm.Syph. 7(1936) 763
- Toma, G.A. Lethal midline granuloma and Wegener's granu-
lomatosis,
Journ.Laryng.& Otol. 82(1968) 129
- Trebbin, H. Granuloma gangraenescens, Wegenersche Granu-
lomatose, Maligne Retikulose,
Mschr.Ohr.Heilk., Wien 105(1971) 85
- Vilanova, X.; Pinol, J. Granuloma gangraenescens: rapport d'un cas,
Dermatologica, Basel 109(1954) 14
- Vogel, G. Zur nosologischen Stellung des Granuloma
gangraenescens,
Zschr.f.Krebsforschung Bd.58(1952) 698

- Voss,O. Progressives malignes Granulom der Luftwege,
Zschr.Laryng.Rhinol.Otol. 25(1934) 122
- Walton,E.W. Non-healing granulomata of the nose,
Journ.Laryngol.& Otol. 73(1959) 242
- Walton,E.W. Reticulo-endothelial sarcoma arising of the
nose and palate (granuloma gangraenescens),
Journ.Clin.Path. 13(1960) 279
- Warnatz,H. Zelluläre Immundefekte bei Erkrankungen des
lymphoretikulären Systems,
Med.Welt 23(1972) 1573
- Wegener,F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose
mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems
und der Nieren,
Beitr.z.path.Anat. 102(1939) 36
- Weinberg,T. Periarteritis nodosa in granuloma of unknown
etiology,
Am.Journ.Clin.Path. 16(1946) 784
- Weissfeld,B. Lethal midline granuloma: report of a case,
Journ.Oral Surg. 27(1969) 206
- Werner,E. Beitrag zum Granuloma gangraenescens,
Mschr.Ohr.Heilk.,Wien 5(1974) 220
- Williams,H.L. Lethal granulomatous ulceration involving the
midline facial tissues,
Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.58(1949) 1013
- Williams,H.L. Lethal granulomatous ulceration involving the
midline facial tissues,
Zbl.f.Hals-,Nasen-,Ohrenheilk.41(1950) 99
- Williams,H.L. Lethal granuloma of the nose,pharynx and
larynx,
Zbl.f.Hals-,Nasen-,Ohrenheilk.41(1950) 305

- Williams,H.L.;Hochfilzer,J.J. Effect of cortisone on idiopathic granuloma of the midline tissues of the face,
Ann.Otol.Rhin.Laryng. 59(1950) 518
- Williams,H.L.;Hochfilzer,J.J. Effect of cortisone on idiopathic granuloma of the midline tissues of the face,
Zbl.f.Hals-,Nasen-,Ohrenheilk. 41(1950) 353
- Woodburn,C.C.;Harris,H.E. Idiopathic lethal granulomatous ulceration of the nose and face,
Cleveland Clin.Quart. 18(1951) 165
- Wood,G.B. A case of mutilating granuloma of the nose and face with fatal ending,
Trans.Am.Laryngol.Assoc. 53(1931) 63
- Woods,R. Observation on malignant granuloma of the nose,
Journ.Laryng.& Otol. 40(1925) 378
- Zitka,E. Ein Fall von Granuloma gangraenescens,
Österr.Zschr.Stomat. 50(1953) 424

X. Lebenslauf

Name	: Dr.med.dent. <u>Michael</u> Johannes Josef Wessels
Geburtsdatum	: 26.12.1946
Geburtsort	: Sannerz/ Schlüchtern
Eltern	: Aloys Wessels u. Maria Wessels, geb. Gaul
Schulbildung	: 1953-1957 Volksschule Sannerz 1957-1959 Ullrich-von-Hutten-Gymnasium in Schlüchtern 1959-1967 Rheingau-Gymnasium in Geisenheim
Studiengang	: 1968-1975 zunächst Zahnmedizinstudium, dann Medizinstudium im Mainz
Prüfungen	: 1973 Zahnärztliche Prüfung 1975 Ärztliche Prüfung
Heirat	: 1972 mit Angelika Wessels, geb. Weiler
Kinder	: 1973 Tochter Christiane 1978 Sohn David
Promotion	: 1978 Dr.med.dent.
Facharzt	: für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie im August 1980
Tätigkeit	: Wissenschaftlicher Angestellter der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgischen Klinik der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Johannes-Gutenberg- Universität Mainz

Herrn Prof.Dr.Dr.R.Schmidseder danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für seine freundliche Unterstützung während der Fertigstellung, für die Korrektur der Arbeit.

Herrn Prof.Dr.J.Kutzner danke ich für die freundliche Erstellung des Koreferates.

Herrn Prof.Dr.Dr.H.Scheunemann danke ich für die freundliche Überlassung der Krankenblattunterlagen, sowie des photographischen Dokumentationsmaterials.

Herrn Prof.Dr.D.Collo danke ich für das Überlassen des Bildmaterials zum 3.Fallbericht.

